

**Polymorphismen im DNA-Reparatursystem der X-Ray-Repair-Cross-Complementing-
Gene (XRCC1) als Faktoren der genetischen Prädisposition arbeitsbedingter
Lungenkrebserkrankungen**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Vera Nicole Claßen
aus Krefeld

Gießen 2008

Aus dem Medizinischen Zentrum für Ökologie
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin

Kommissarischer Leiter: Professor Dr. med. Joachim Schneider
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Professor Dr. med. Joachim Schneider
Gutachter: Professor Dr. med. Ludger Fink

Tag der Disputation: 01.09.2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	6
1.2. Morphologie des Bronchialkarzinoms	7
1.3. Entstehung des Bronchialkarzinoms	8
1.4. Das <i>XRCC1</i> -Reparatursystem	9
1.5. Nomenklatur der <i>XRCC1</i> -Polymorphismen	11
2. Fragestellung	12
3. Material und Methode	13
3.1. Patientenkollektiv	13
3.2. Geräte und Material	16
3.3. Untersuchungen	18
3.3.1. DNS- Isolierung	18
3.3.2. PCR (polymerase chain reaction)	19
3.3.2.1. RFLT (Restriktionsfragmentlängen Polymorphismus)-PCR	20
3.3.2.1.1. RFLT- PCR des Gens <i>XRCC1</i> 194	22
3.3.2.1.2. RFLT- PCR des Gens <i>XRCC1</i> 280	23
3.3.2.1.3. RFLT- PCR des Gens <i>XRCC1</i> 399	24
3.3.2.2. Real-time PCR mittels LightCycler®	24
3.3.2.2.1. Real-time PCR des Gens <i>XRCC1</i> 194	28
3.3.2.2.2. Real-time PCR des Gens <i>XRCC1</i> 280	29
3.3.2.2.3. Real-time PCR des Gens <i>XRCC1</i> 399	30
3.4. Statistische Auswertung	31
4. Ergebnisse	32
4.1. Ermittlung der Allelfrequenz in der Bevölkerung	32
4.1.1. Allelfrequenz des <i>XRCC1</i> 194	32
4.1.2. Allelfrequenz des <i>XRCC1</i> 280	33
4.1.3. Allelfrequenz des <i>XRCC1</i> 399	33
4.2. Genpolymorphismen in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp	34

4.2.1. Polymorphismus des <i>XRCC1</i> Codon 194	34
4.2.2. Polymorphismus des <i>XRCC1</i> Codon 280	35
4.2.3. Polymorphismus des <i>XRCC1</i> Codon 399	36
4.3. Abschätzung des Lungenkrebs-Risikos	37
4.3.1. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 194	37
4.3.2. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 280	38
4.3.3. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 399	39
4.4. Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum	40
4.4.1. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 194 in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum	40
4.4.2. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 280 in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum	42
4.4.3. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 399 in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum	44
4.5. Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von kanzerogener Gefahrstoffeinwirkung am Arbeitsplatz	47
4.5.1. Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens im Codon 194 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz	48
4.5.2. Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens im Codon 280 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz	52
4.5.3. Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens im Codon 399 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz	54
4.6. Zusammenfassende Beurteilung	56
5. Diskussion	57
5.1. Allelfrequenzen im internationalen Vergleich	58
5.1.1. Die Genotypverteilung des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 194 in der internationalen Literatur	62

5.1.2. Die Genotypverteilung des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 280 in der internationalen Literatur	64
5.1.3. Die Genotypverteilung des <i>XRCC1</i> -Gens Codon 399 in der internationalen Literatur	66
5.1.4. Die mit Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens 194 assoziierten Erkrankungsrisiken an Bronchialkarzinom	68
5.1.5. Die mit Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens 280 assoziierten Erkrankungsrisiken an Bronchialkarzinom	70
5.1.6. Die mit Polymorphismen des <i>XRCC1</i> -Gens 399 assoziierten Erkrankungsrisiken an Bronchialkarzinom	71
5.2. Untersuchungen der <i>XRCC1</i> -Polymorphismen in Abhängigkeit vom histologischen Typ der Lungenkrebserkrankung	72
5.2.1. Der Einfluss von <i>XRCC1</i> -194 Polymorphismen auf bestimmte Karzinomtypen	72
5.2.2. Der Einfluss von <i>XRCC1</i> -280 Polymorphismen auf bestimmte Karzinomtypen	73
5.2.3. Der Einfluss von <i>XRCC1</i> -399 Polymorphismen auf bestimmte Karzinomtypen	74
5.3. Untersuchungen der <i>XRCC1</i> -Polymorphismen in Abhängigkeit vom Rauchkonsum	75
5.3.1. Untersuchungen der <i>XRCC1</i> -194 Polymorphismen in Abhängigkeit vom Rauchkonsum	75
5.3.2. Untersuchungen der <i>XRCC1</i> -280 Polymorphismen in Abhängigkeit vom Rauchkonsum	77
5.3.3. Untersuchungen der <i>XRCC1</i> -399 Polymorphismen in Abhängigkeit vom Rauchkonsum	78
5.4. Untersuchungen der Polymorphismen in Abhängigkeit von kanzerogenen Gefahrstoffeinwirkungen am Arbeitsplatz	81
6. Zusammenfassung	83
7. Literaturverzeichnis	87

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom gehört zu den am häufigsten tödlich verlaufenden Krebserkrankungen in Deutschland. Im Jahr 2005 starben laut Statistischem Bundesamt 211.396 Menschen an einer Krebserkrankung. Davon waren nach Angaben aus dem Gesundheitsbericht des Bundes 40.641 Fälle auf eine bösartige Neubildung von Bronchien und Lunge zurückzuführen, wobei 71,26% (28.959 Fälle) bei Männern und 28,74% (11.682 Fälle) bei Frauen auftraten [24]. Damit steht das Bronchialkarzinom bei den Männern an erster und bei Frauen hinter Brust- und Darmkrebs an dritter Stelle der zum Tode führenden Krebsleiden. Während im letzten Jahrhundert das Verhältnis betroffener Männer zu Frauen bei 5:1 lag, ist heute eine Verschiebung zum Verhältnis 5:2 eingetreten [4, 76]. Der Altersgipfel des Bronchialkarzinoms liegt heute zwischen dem 55.-65. Lebensjahr. Die 5- Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 15% [50] und damit zählt das Bronchialkarzinom zu den prognostisch ungünstigsten Krebsformen.

Als Hauptrisikofaktor, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, gilt heute das Tabakrauchen. Unter den inhalativen Noxen stellt der Zigarettenrauch mit 85% den Hauptanteil dar, ca. 8% nehmen Lungenkrebs verursachende Karzinogene wie Asbest, Arsen, Chromate oder Nickel ein, 5% werden durch Luftverschmutzung und etwa 2% durch andere Faktoren verursacht [67]. Das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, steigt mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, wobei in diesem Zusammenhang international in Packungsjahren (pack-year) gemessen wird. Ein Packungsjahr entspricht dabei dem täglichen Konsum von 20 Zigaretten über den Zeitraum eines Jahres. Ebenso spielen Inhalationstiefe sowie die Teer- und Nikotinkonzentration in der Zigarette eine Rolle. Ein erhöhtes Risiko liegt auch beim Passivrauchen vor. Neben den inhalativen Noxen sind aber auch die Immunabwehrlage, pulmonale Vorerkrankungen, die körperliche Konstitution, die individuelle Enzymausstattung, die Ernährung und die Einnahme von Medikamenten zu nennen.

Betrachtet man die Entstehung des Bronchialkarzinoms unter kausalanalytischer arbeitsmedizinischer Sicht, so liegen neben der ionisierenden Strahlung die Ursachen auf den krebserzeugenden Arbeitsstoffen [83, 84]. Hierzu zählen die verschiedenen Asbestarten, Arsenverbindungen, Chrom-VI-Verbindungen, Dichlordiethylsulfide (Lost), Holoether (Bischlormethylether), ionisierende Strahlung, Nickelverbindungen, Kokereirohgase, PAH, Quarzstaub.

Die genannten Arbeitsstoffe können bei Exposition/Disposition epidemiologisch gesichert zu einem Bronchialkarzinom führen und finden deshalb eine Einordnung in das geltende Berufskrankheitenrecht.

Zu den genetischen Faktoren, die zu einem Bronchialkarzinom führen können, zählen eine verminderte DNS-Reparatur, die Aktivierung von Onkogenen sowie Chromosomenmutationen. Die größte Rolle spielen Mutationen in Tumorsuppressorgenen, zu denen das p53, das Retinoblastom-Gen und das Supressorgen auf Chromosom 3p(14-23) gehören [46, 52, 68].

1.2. Morphologie des Bronchialkarzinoms

Anhand der histologisch nachweisbaren Zellformen unterscheidet man das Bronchialkarzinom nach der WHO (Weltgesundheitsorganisation) in verschiedene Subklassen, welche nachfolgend inklusive Häufigkeitsverteilung aufgeführt sind:

- | | |
|------------------------------------|--------|
| 1. Plattenepithelkarzinom | 30-40% |
| - spindelzellig | |
| 2. Adenokarzinom | 25-30% |
| - azinär | |
| - papillär | |
| - bronchioloalveolär | |
| - solide mit Schleimbildung | |
| 3. kleinzelliges Bronchialkarzinom | 15-20% |
| - Oat-cell Karzinom | |
| - Intermediärer Typ | |
| - kombinierter Typ | |
| 4. großzelliges Bronchialkarzinom | 10-15% |
| - Riesenzelltumor | |
| - Klarzelltumor | |
| 5. andere Karzinomarten | |

1.3. Kanzerogenese des Bronchialkarzinoms

Die Entstehung der Bronchialkarzinome ist sehr komplex. Prinzipiell beruht die Entwicklung eines Tumors auf dem Zusammenspiel unterschiedlichster sowohl endogener als auch exogener Faktoren. Neben der spontanen Zellmutation spielen vor allem die Umweltfaktoren (z.B. ionisierende Strahlung, chemische Substanzen) eine entscheidende Rolle.

Abbildung 1 zeigt das Mehrstufenkonzept als Modell der Krebsentstehung [72], welches im Folgenden näher erläutert werden soll.

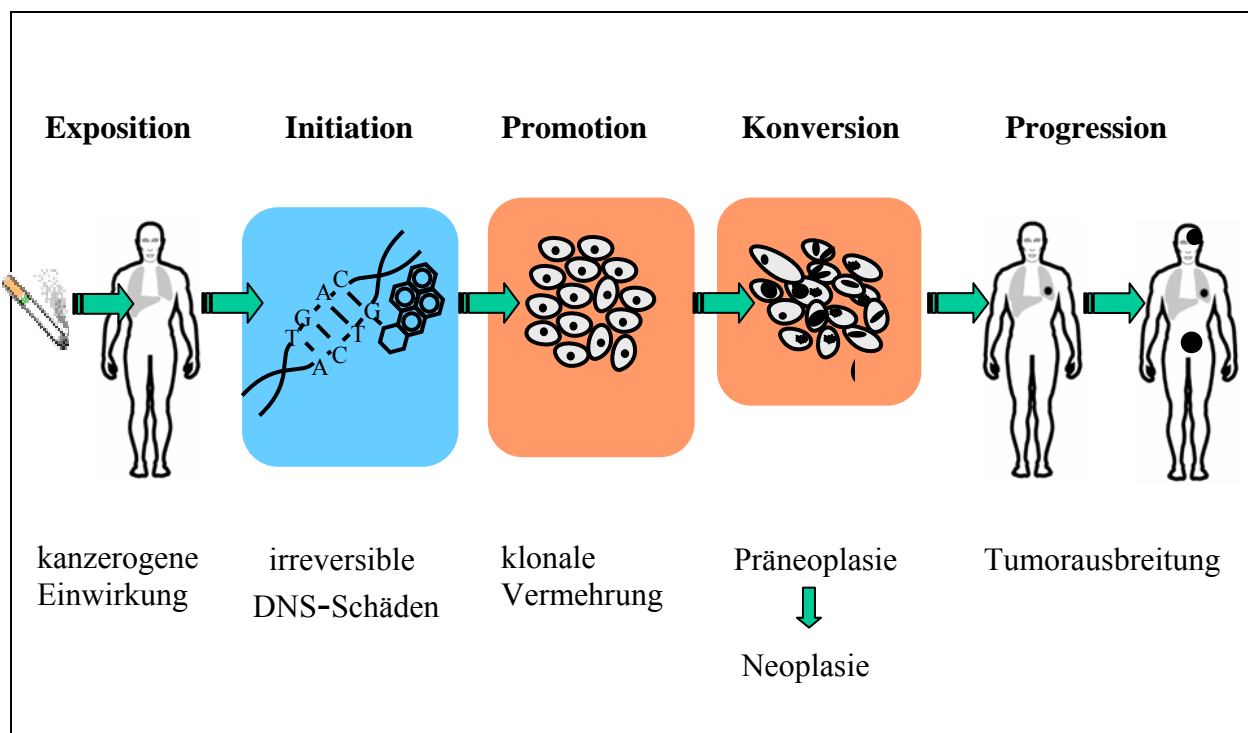


Abb.1: Mehrstufenkonzept der Kanzerogenese (variiert nach Shields und Harries, 1991)

Inhalativ aufgenommene Karzinogene wirken auf die Schleimhäute des Respirationstraktes ein. Als genotoxische Karzinogene kommen neben Rauchen insbesondere kanzerogene Arbeitsstoffe und ionisierende Strahlen in Betracht. Diese führen zur Initiation der Körperzelle und damit zu irreversiblen Schäden der DNS. In der Promotionsphase kommt es zur klonalen Vermehrung der initiierten Zelle. Daraufhin folgt die Phase der Konversion, in der die präneoplastischen Zellen in Tumorzellen übergehen. Schließlich findet in der Progressionsphase eine zunehmende Ausbreitung und Metastasierung der Tumorzellen statt. Dabei kann die Latenzzeit zwischen Kanzerogenkontakt und Manifestation eines malignen Tumors Jahrzehnte betragen.

Dem Organismus stehen verschiedene Abwehrsysteme zur Verfügung. Dazu gehören Reparaturmechanismen und Hemmung der Zellaktivität und Zellteilungsgeschwindigkeit ebenso wie die metabolische Inaktivierung der Kanzerogene durch Fremdstoff metabolisierende Enzyme und ihre erleichterte Ausscheidung [2, 59].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem X- ray cross complementing (*XRCC*) Gen als einem DNS-Reparatursystem.

1.4. Das *XRCC*- Reparatursystem

Bei Nagetieren sind strahlensensitive Mutanten mit eingeschränkter DNS-Reparaturkapazität identifiziert worden [89]. Dies ist auf bestimmte Gruppen von Genen zurückzuführen, die Doppelstrang- aber auch Einzelstrangbrüche der DNS wiederherstellen können. Es handelt sich hierbei um die *XRCC* (X-ray repair cross complementing) Gene *XRCC1* und *XRCC3*, sowie das *XPD*- Gen Codon 751, das *XPA*- Gen, *APE1* und das *APF/ref-1* Gen [7, 48, 57].

Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht von bekannten Mutationen in gezüchteten strahlensensiblen Nagetierzellen. Es konnten 11 verschiedenen Gruppen identifiziert werden, 5 von ihnen weisen eine gestörte Doppelstrang-Reparatur auf und zwei Gruppen zeigen eine verlangsamte Wiederverbindung von Einzelstrangbrüchen. Die Mutationen unterhalb des Doppelstrichs in der Tabelle 1 konnten bis jetzt noch nicht bestimmten Gruppen zugeordnet werden.

Tabelle 1: Strahlensensible Mutationen in Nagetierzellen und ihre Eigenschaften (modifiziert nach Zdzinska et. al., 1995)

Mutation	Elterliche Zellen	Eigenschaft	Lokalisation	Gen
EM9 EM-C11	CHO(AA8) CHO9	gestörte Einzelstrang-Reparatur Empfindlichkeit gegenüber alkalischen Substanzen, hohe Anzahl von spontanen Chromosomenaberrationen	19q13.2-13.3	<i>XRCC1</i> (geklont)
irs1	V79	Überempfindlichkeit gegenüber Mitomycin C, reduzierte Genauigkeit bei der Wiederverbindung von Doppelstrangbrüchen	7q36.1	<i>XRCC2</i>
irs1SF	CHO(AA8)	gestörte Einzelstrang-Reparatur, Überempfindlichkeit gegenüber Mitomycin C	14q32.3	<i>XRCC3</i> (cDNS geklont)
XR-1 M10	CHOK1 L5178Y	gestörte Doppelstrang-Reparatur gestörte V(D)J-Rekombination	5q13-14	<i>XRCC4</i>
xrs5,6 XR-V15B XR-V9B sxi-2,3	CHOK1 V79B V79B V79-4	gestörte Doppelstrang-Reparatur gestörte V(D)J-Rekombination - -	2q35 unbekannt unbekannt	<i>XRCC5</i> (Ku80)
sxi-1	V79-4	gestörte Doppelstrang-Reparatur gestörte V(D)J-Rekombination	22q13	<i>XRCC6</i> (Ku70)
V-3 scid	AA8 C.B-17 (Maus)	gestörte Doppelstrang-Reparatur gestörte V(D)J-Rekombination	unbekannt 8q11	<i>XRCC7</i> SCID/ DNS- PK _{CS}
irs-20	CHO	-	unbekannt	
V-C4	V79	normale Einzel- und Doppelstrang-Reparatur	Maus 9	<i>XRCC8</i>
V-E5		Chromosomale Instabilität	unbekannt	(AT/ NBS)
V-G8 irs2	V79 V79	strahlenresistente DNS-Synthese (AT-ähnlicher Defekt)	unbekannt unbekannt	
irs3	V79	normale Einzel- und Doppelstrang-Reparatur, strahlensensible DNS-Reparatur	unbekannt	
BLM2	CHOK1	langsame Wiederverbindung von Einzel- und Doppelstrangbrüchen, Empfindlichkeit gegenüber Röntgenweichstrahlung	unbekannt	
V-C8	V79	Chromosomale Instabilität, strahlenresistente DNS-Synthese, langsame Wiederverbindung von Doppelstrangbrüchen, Kreuz-Sensibilität zu verschiedenen Mutagenen	unbekannt	

Mutation	Elterliche Zellen	Eigenschaft	Lokalisation	Gen
UV40	AA8	Chromosomale Instabilität, Überempfindlichkeit gegenüber Mitomycin C	unbekannt	
LX821	L5178Y (Maus)	-	unbekannt	
LX827	L5178Y (Maus)	-	unbekannt	
LX830	L5178Y (Maus)	gestörte Doppelstrang-Reparatur	unbekannt	
LY/S	L5178Y (Maus)	gestörte Doppelstrang-Reparatur	unbekannt	
SL3-147	L(Maus)	gestörte Doppelstrang-Reparatur	unbekannt	
ara-C ^R 213	CHOK1	-	unbekannt	
SX9	SR1(Maus)	gestörte Doppelstrang-Reparatur	unbekannt	
SX10	SR1(Maus)	gestörte Doppelstrang-Reparatur	unbekannt	

XRCC= X-ray repair cross complementing, *SCID*= severe combined immune deficiency, *AT* = ataxia telangiectasia, *V(D)J*= variable diversity joining, *NBS*= Nijmegen Breakage Syndrome

Eine eingeschränkte DNS Reparaturkapazität mit der Folge des Anstiegs von Lungenkrebserkrankungen ist auch beim Menschen für das *XRCC1*-Gen beschrieben worden [11]. *XRCC1* ist auf dem Chromosom 19q13.2-13.3 lokalisiert und repariert (strahlenbedingte) Einzelstrangbrüche. Genpolymorphismen in den Codons 194, 280 und 399 sind beschrieben worden, die mit einem Funktionsverlust des Reparaturgens einhergehen. Individuen mit einer dieser Mutationen wiesen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko auf.

Das *XRCC1*-Gen koordiniert den Basenaustausch in der DNS-Reparatur durch seine Interaktion mit den Enzymen Poly(ADP-Ribose)Polymerase, DNA-Polymerase-β, und DNA-Ligase III im Zellkern.

1.5. Nomenklatur der *XRCC1* Polymorphismen

1998 wurden drei Polymorphismen in den *XRCC1* Codons entdeckt. In Codon 194 wurde Arginin durch Tryptophan (*XRCC1* Arg194Trp), in Codon 280 Arginin durch Histidin (*XRCC1* Arg280His) und in Codon 399 Arginin durch Glutamin (*XRCC1* Arg399Gln) ersetzt. Durch den Austausch der Nukleotide von Guanin zu Adenin in Codon 399 wird für Glutamin anstelle von Arginin kodiert. Das verändert die Bindungsdomäne in der Poly(DNA-

Ribose)Polymerase, die DNS- Reparaturkapazität sinkt. Die Frequenz des Austausches zwischen Schwester-Chromatiden ist bei homozygoten Trägern des *XRCC1* 399Gln Allels höher als bei Personen mit homozygotem *XRCC1* 399Arg Allel.

Bei der Beschreibung der verschiedenen Genpolymorphismen wurde sich in der vorliegenden Arbeit nach der systematischen Nomenklatur der *XRCC1* Polymorphismen gerichtet, die in Tabelle 2 aufgelistet sind.

Tabelle 2: Übersicht der XRCC1 Nomenklatur (Gene bank accession no. L34079)

Genbezeichnung	Lokalisation	Position	Austausch der Nukleotide	Austausch der Aminosäure
<i>XRCC1</i> 194	Exon 6	26304	C→T	Arg→Trp
<i>XRCC1</i> 280	Exon 9	27466	G→A	Arg→His
<i>XRCC1</i> 399	Exon 10	28152	G→A	Arg→Gln

2. Fragestellung

Zu Beginn der Untersuchungen stand die Frage, ob Polymorphismen in den DNS-Reparaturenzymen des X- ray cross complementing Gen 1 (*XRCC1*) in den Codons 194, 280 und 399 das Risiko für die Erkrankung an einem Bronchialkarzinom erhöhen. In den Analysen sollten sowohl die unterschiedlichen histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms als auch die verschiedenen exogenen Noxen, die als Risikofaktor für die Entstehung eines Bronchialtumors stehen (Tabakrauchen, ionisierende Strahlung etc.), Berücksichtigung finden.

Ebenso soll die Frage beantwortet werden, ob und ggf. welche Unterschiede bezüglich des Vorkommens des *XRCC1*-Polymorphismus zwischen Patienten mit Lungenkrebs infolge

- Radon
- Quarzstaub
- Asbestfaserstaub
- PAH

vorliegen. Dies ließe weitere Einblicke in die Genese der Lungenkrebserkrankung zu.

3. Material und Methode

3.1. Patientenkollektiv

In die Studie wurden 446 Bronchialkarzinompatienten (404 Männer, 42 Frauen) und 622 Kontrollpersonen (600 Männer, 22 Frauen) eingeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten mit Bronchialkarzinom erfolgte aus der Poliklinik des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin, der Medizinischen Klinik II (Pulmonologie) und der Chirurgie des Universitätsklinikums Gießen, außerdem aus der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen in Greifenstein.

In die Studie wurden konsekutiv Patienten mit Bronchialkarzinom eingeschlossen, sofern die folgenden Kriterien erfüllt wurden und nach Aufklärung das Einverständnis für die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie vorlag.

Einschlusskriterium war

- primäres, histologisch gesichertes Bronchialkarzinom

Als Ausschlusskriterien dienten

- schwere Leberfunktionsstörungen
- chronische Nierenfunktionsstörungen
- andere maligne Tumoren

Das Kontrollkollektiv von Patienten ohne Krebserkrankung wurde aus der Poliklinik des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin gewonnen. Es wurden Patienten mit nichtmalignen Erkrankungen und gesunde Personen aufgenommen. Die Ausschlusskriterien stimmten mit denen des Kontrollkollektivs überein. Die Diagnosen der Referenzgruppe sind in folgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle 3: Referenzgruppe von Patienten ohne Lungenkrebserkrankungen

Diagnosen	Kontrollpersonen (<i>n</i> = 622)
Pneumokoniosen	343
<i>Silikose</i>	<i>144</i>
<i>Asbestose</i>	<i>179</i>
<i>Fibrose anderer Ursache</i>	<i>20</i>
Chronische obstruktive Atemwegserkrankung	65
Entzündliche Lungenerkrankungen	30
Gesunde	184

Der Altersmedian stimmt in beiden Gruppen überein. Der Mittelwert beträgt bei den Patienten 64,4 Jahre und bei den Kontrollpersonen 63,3 Jahre bei einer ähnlichen Verteilungsbreite von 32–88 bzw. 20–96 Jahren. Nur 4% der Karzinompatienten sind Nieraucher im Gegensatz zu 24,3% der Kontrollgruppe. Die Mehrzahl der Krebspatienten sind mittelstarke bis starke Raucher (54,3% mit 20–60 PJ), während die Kontrollpersonen, sofern sie Raucher sind, eher wenig rauchen (52,9% mit 1–20 PJ).

Tabelle 4: Untersuchtes Patientenkollektiv des Fall-Kontroll Ansatzes

Beschreibung der Kollektive		
	Patienten (n = 446)	Kontrollen (n = 622)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	404 (90,6)	600 (96,5)
Weiblich	42 (9,4)	22 (3,5)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SA)	64,4 (8,7)	63,6 (11,1)
Median	65	65
Range	32-88	20-96
Raucherstatus, n (%)		
Nieraucher	18 (4,0)	151 (24,3)
Exraucher oder Raucher	398 (89,3)	469 (75,4)
1-20 Packungsjahre	79 (19,8)	248 (52,9)
21-40 Packungsjahre	123 (30,9)	135 (28,8)
41-60 Packungsjahre	93 (23,4)	37 (7,9)
>60 Packungsjahre	55 (13,8)	11 (2,3)
Packungsjahre nicht kalkulierbar	48 (12,1)	38 (8,1)
Unbekannter Raucherstatus	30 (6,7)	2 (0,3)

Innerhalb des beschriebenen Kollektivs fanden sich Patienten mit folgenden Berufskrankheiten nach der Berufskrankheitenverordnung (BKV):

Tabelle 5: Anzahl von Patienten mit Berufskrankheiten

BK-Nr.	Anzahl	Bezeichnung
2402	40	Lungenkrebserkrankung durch ionisierende Strahlen
4101	144	Quarzstaublungenerkrankung
4103	181	Asbeststaublungenerkrankung oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura
4104	39	Lungenkrebs in Verbindung mit Asbeststaublungenerkrankungen, mit durch Asbestfaserstaub verursachter Erkrankung der Pleura oder einer Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mind. 25 Faserjahren
4105	19	Pleuramesotheliom durch Asbesteinwirkung
4112	7	Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung

Die histologische Einteilung der Bronchialkarzinome erfolgte anhand von Resektaten oder Biopsieproben. Nicht näher klassifizierbare Tumoren und solche mit gemischter Histologie wurden in einer gemeinsamen Untergruppe zusammengefasst.

Als häufigste histologische Form trat das Plattenepithelkarzinom mit 41,1% auf. Das großzellige Karzinom war mit 3,6% selten vertreten.

Tabelle 6: Histologische Klassifikation der Patienten mit Lungenkrebserkrankungen

Histologische Klassifikation	Patienten <i>n</i> = 446 (%)
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	67 (15,0)
Großzelliges Bronchialkarzinom	16 (3,6)
Adenokarzinom	112 (25,1)
Plattenepithelkarzinom	183 (41,1)
Gemischt oder nicht klassifizierbar	68 (15,2)

3.2. Geräte und Material

Geräte

Autoklave:	2540 EL, truttnauer systec
Drehschüttelapparat:	Stuart Scientific
Light Cycler:	Roche, Mannheim
Magnetrührer:	IKA
Mastercycler:	gradient, Eppendorf, Hamburg
Pipetten:	Abimed, Langenfeld
Reagenzglasschüttler:	REAX top, Heidolph
Tiefkühlschrank:	economic, Bosch
Tischzentrifuge:	Mikro 20, Hettich

Kleinmaterial

Alpha Box mit Rastereinsatz:	VWR international
Bechergläser:	Boro 3.3
Butterfly-Kanüle:	Butterfly 21 G, Kabe Labortechnik
Handschuhe:	no Powder, Ansell, Malaysia
Laborflaschen:	Simax
Light Cycler Kapillaren:	Roche, Mannheim
Light Cycler Zentrifugen-Adapter:	Roche, Mannheim
Messkolben:	Hirschmann, Eberstadt
Messzylinder:	IDL
Monovetten:	EDTA-K, Kabe Labortechnik
Pipettenspitzen:	Abimed
Reaktionsgefäße:	Eppendorf

Reagenzien

Aqua ad iniectabilia:	Baxter
Ethylendiamintetraacetat (EDTA):	Merck, Darmstadt
Gelatine:	Merck, Darmstadt
HCl:	Merck, Darmstadt
KCl:	Merck, Darmstadt

Light Cycler-Kit:	FastStart DNAMasterHybridization Probes, Roche, Mannheim
MgCl ₂ :	Merck, Darmstadt
PCR-Primer für die Standard PCR	MWG Biotech, Hannover (Primersequenzen siehe Kapitel 3.3.2.1.)
PCR-Primer für die Real-time PCR	TIB Molbiol, Berlin (Primersequenzen siehe Kapitel 3.3.2.2.)
PCR-Sonden für die Real-time PCR	TIB Molbiol, Berlin (Sondensequenzen siehe Kapitel 3.3.2.2.)
Proteinase K:	Sigma
TRIS(hydroxymethyl)aminomethan:	Roth, Karlsruhe
Tween 20:	Merck, Darmstadt

3.3. Untersuchungen

3.3.1 DNS- Isolierung

Den Patienten aus Fall- und Kontrollgruppe wurden einmalig 5 ml Blut in eine EDTA-Monovette durch Venenpunktion entnommen.

- 1.) Aus der EDTA- Monovette wird 100µl Blut in ein Eppendorf-Gefäß pipettiert.
- 2.) 500µl 1-fach TE-Puffer (Tabelle 7) wird zur Lyse der Erythrozyten dazugegeben.
- 3.) Die Probe wird automatisch gerüttelt und anschließend für 10 Sekunden bei 130.000rpm zentrifugiert.
- 5.) Der Überstand wird verworfen, während die kernhaltigen Leukozyten als Pellet am Gefäßboden verbleiben.
- 6.) Im Anschluss nochmaliges Wiederholen der Schritte 2.) – 5.).
- 7.) Das Pellet wird mit 100µl 1-fach Lysis-Puffer K (Tabelle 8) in ein neues Eppendorf-Gefäß aufgenommen. Damit die DNS aus den Leukozyten frei vorliegt, werden die Zellwände durch Zugabe von 10µl (10mg/ml) Proteinase K zerstört.
- 8.) Diese Lösung wird erneut automatisch gerüttelt und kurz zentrifugiert, damit sich der Inhalt am Boden des Eppendorf-Gefäßes sammelt.
- 9.) Im Mastercycler wird für 45 Minuten bei 56°C und anschließend für 10 Minuten bei 95°C inkubiert, damit noch vorhandene Proteine denaturiert werden und die Proteinkinase K inaktiviert wird.
- 10.) Die Eppendorf-Gefäße werden dann erneut anzentrifugiert und bei -20°C gelagert.

Tabelle 7: Herstellung von 10-fach TE-Puffer

Reagenz	Konzentration	Menge
TRIS-HCL pH 8,0	100 mM	6,057 g
EDTA	10 mM	1,861 g
Aqua		500 ml

Tabelle 8: Herstellung von 10-fach Lysis-Puffer K

Reagenz	Konzentration	Menge
TRIS-HCL pH 8,3	100 mM	6,057 g
KCL	500 mM	18,64 g
MgCl ₂ (H ₂ O frei)	15 mM	0,714 g
Gelatine	0,01 %	50 mg
Aqua		500 ml
Tween 20	5%	25 ml

3.3.2. PCR (polymerase chain reaction)

Die PCR (polymerase chain reaction) dient der selektiven Vervielfältigung von DNS-Sequenzen, wobei eine bestimmte Zielsequenz aus einem definierten Gen in beliebig großer Anzahl amplifiziert werden kann. Ist die Basenabfolge vor und hinter der Region, die amplifiziert werden soll, bekannt, werden komplementäre Oligonukleotide eingesetzt, welche als so genannte Primer an die DNS binden. Mit Hilfe einer DNA-Polymerase und in Gegenwart der Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTP) dATP, dGTP, dCTP und dTTP kann der entsprechende DNS-Abschnitt synthetisiert werden.

Ein PCR-Zyklus gliedert sich in drei Phasen der DNS-Amplifikation, welche zyklisch wiederholt werden [14]:

1. Denaturierung („Aufschmelzung“) - Durch Erhitzen des Reaktionsansatzes auf 93-96°C wird die DNS-Doppelhelix in zwei komplementäre Stränge aufgeteilt.
2. Annealing (Anlagerung) - Die Primer binden an die entstandene Matrize. Die Temperaturen sind dabei vom jeweils verwendeten Primer abhängig.
3. Extension (Verlängerung) - Durch hitzestabile Taq-Polymerasen werden die von den Primern gesetzten Startpunkte durch komplementäre dNTPs zu neuen DNS-Strängen verlängert. Dies geschieht bei einem Temperaturoptimum von 72°C mit einer Geschwindigkeit von etwa 75 Nukleotiden pro Sekunde von 5' nach 3' Richtung.

Anschließend liegen die DNS-Moleküle als Doppelstrang vor, so dass der neue Zyklus wieder mit der Denaturierung beginnt. Da alle synthetisierten DNS-Stränge in den nachfolgenden Zyklen als Matrizen dienen, kommt es zu einer exponentiellen Vervielfältigung der Zielsequenz.

3.3.2.1. RFLP (Restriktionsfragmentlängen Polymorphismus)-PCR

Ein Standard PCR-Ansatz wird unter den in Tabelle 10 aufgelisteten Bedingungen im Mastercycler amplifiziert und anschließend mit Restriktionsendonucleasen behandelt, deren Erkennungsstellen nicht in dem zu amplifizierenden Bereich vorkommen. Diese Vorgehensweise erhöht die Spezifität der Amplifikation und macht kontaminierende DNS unschädlich. Das Vorliegen oder Fehlen einer Schnittstelle für das entsprechende Restriktionsenzym auf dem Amplifikat entscheidet, ob beide Genkopien geschnitten werden, beziehungsweise ungeschnitten bleiben oder ob Kopien beider Varianten vorliegen.

Nach dem Restriktionsenzym-Verdau über Nacht bei 37°C erfolgt die Trennung der entstandenen PCR-Fragmente nach Größe durch Elektrophorese bei 100V für eine Stunde in 2%igem Agarosegel. Durch Anfärben der Gele mit Ethidiumbromid kann die synthetisierte Doppelstrang-DNS ab einer Nachweisgrenze von etwa 10ng pro Bande sichtbar gemacht werden. Zur Dokumentation werden die Gele anschließend fotografiert und ausgewertet.

Tabelle 9: Primersequenzen der RFLP-PCR

	Forward 5'-3'	Reverse 5'-3'
<i>XRCCI</i> 194	GCCAGGGCCCTCCTTCAA	TACCCTCAGACCCACGAGT
<i>XRCCI</i> 280	CCAGTGGTACTAACCTAATC	CACTCAGCACCAGTACCACA
<i>XRCCI</i> 399	GCCCCGTCCCAGGTAAG	AGCCCCAAGACCCTTTCACT

Tabelle 10: Versuchsprotokoll der RFLP- PCR

	RFLP- PCR-Ansatz	RFLP- PCR-Einstellungen
<i>XRCCI</i> 194	1x PCR Puffer 1,5mM MgCl ₂ 0,2mM dNTP 0,1% BSA in DMSO 2U Taq Polymerase 12,5pmol von jedem Primer 0,15µM von jeder Hybridisation Probe 2µl DNS	4min Denaturierung bei 94°C; 35-40 PCR Zyklen mit: - 30s Denaturierung bei 94°C, - 30s Annealing bei 60°C und - 30s Extension bei 72°C Anschließend Extension für 4 min bei 72°C
<i>XRCCI</i> 280	1x PCR Puffer 1,5mM MgCl ₂ 0,2mM dNTP 0,1% BSA in DMSO 2U Taq Polymerase 12,5pmol von jedem Primer 0,15µM von jeder Hybridisation Probe 2µl DNS	4 min Denaturierung bei 94°C; 35-40 PCR Zyklen mit: - 2s Denaturierung bei 95°C, - 30s Annealing bei 55°C und - 30s Extension bei 72°C Anschließend Extension für 4 min bei 72°C
<i>XRCCI</i> 399	1x PCR Puffer 1,5mM MgCl ₂ 0,2mM dNTP 0,1% BSA in DMSO 2U Taq Polymerase 12,5pmol von jedem Primer 0,15µM von jeder Hybridisation Probe 2µl DNS	4 min Denaturierung bei 94°C; 35-40 PCR Zyklen mit: - 30s Denaturierung bei 94°C, - 30s Annealing bei 60°C und - 30s Extension bei 72°C Anschließend Extension für 4 min bei 72°C

BSA: Bovine Serum Albumin

DMSO: Dimethylsulfoxid

dNTP: Desoxyribonukleosidtriphosphate (dATP, dGTP, dCTP, dTTP)

3.3.2.1.1. RFLP- PCR des Gens *XRCCI* 194

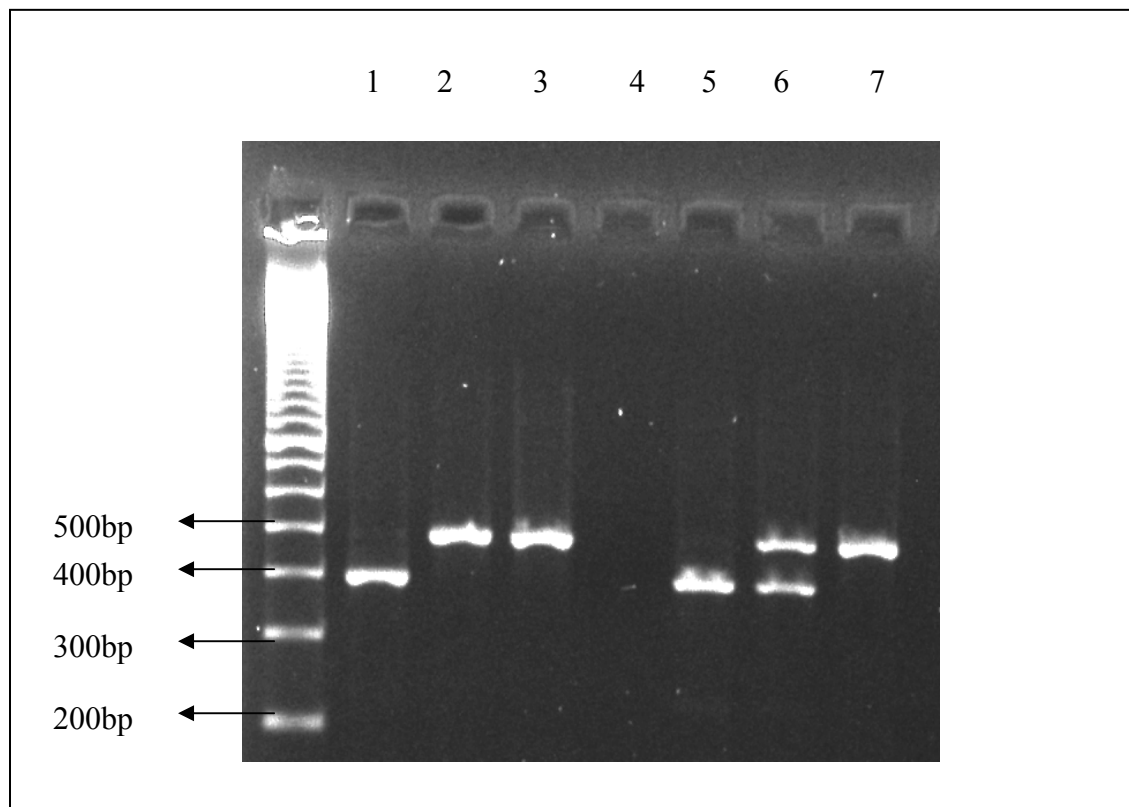


Abbildung 2: RFLP- PCR von *XRCCI* Codon 194

Um den Polymorphismus an der Position 26304 des Codons 194 auf Exon 6 zu identifizieren, wird das PCR-Produkt mit dem Restriktionsenzym *PvuII* versetzt. Der Wildtyp (Arg/Arg) zeigt das gesamte 485bp-Fragment als eine einzelne Bande im Gel, die die Exons 5 und 6 beinhaltet (Linien 2, 3, und 7 in Abbildung 2). Die Probe mit dem homozygoten Polymorphismus (Trp/Trp) zeigt zwei Fragmente auf mit zwei Banden bei 396 und 89bp (Linien 1 und 5 in Abbildung 2, die Bande mit dem 89bp- Fragment ist auf dieser Abbildung nicht erkennbar). Das heterozygote Allel (Arg/Trp) zeigt hingegen drei Fragmente mit den Banden bei 485, 396 und 89bp (Linie 6 in Abbildung 2, die Bande mit dem 89bp- Fragment ist auf dieser Abbildung nicht erkennbar).

3.3.2.1.2. RFLP- PCR des Gens *XRCC1* 280

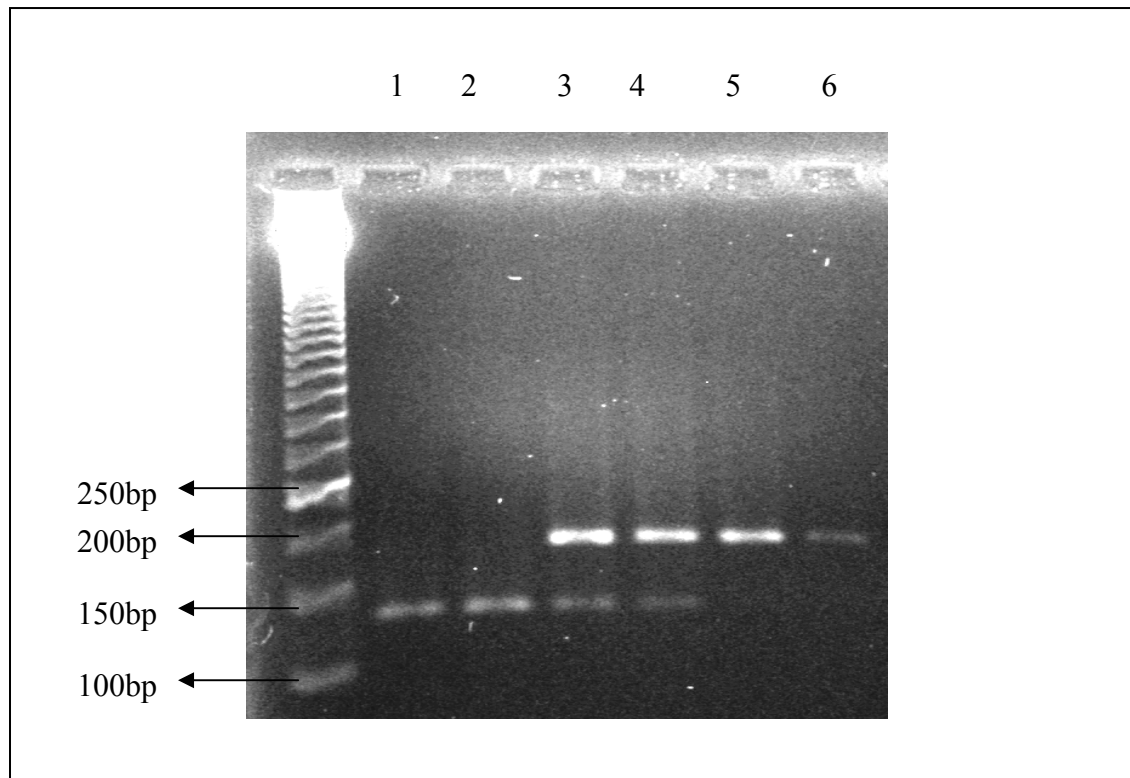


Abbildung 3: RFLT- PCR von *XRCC1* Codon 280

Das PCR- Produkt wird mit dem Restriktionsenzym *RsaI* verdaut. Der Wild-Typ (Arg/Arg) weist zwei Banden bei 145 und 55bp auf (Linien 1 und 2 in Abbildung 3, die Bande mit dem 55bp- Fragment ist auf dieser Abbildung nicht erkennbar). Das *XRCC1* 280His-Allel kann durch dieses Restriktionsenzym nicht geteilt werden, so dass das homozygote His-Allel ein ungeschnittenes Band bei 200bp aufweist (Linien 5 und 6 in Abbildung 3). Das heterozygote Arg/His-Allel ist durch drei Banden bei 200, 145 und 55bp zu erkennen (Linien 3 und 4 in Abbildung 3, die Bande mit dem 55bp- Fragment ist auf dieser Abbildung nicht erkennbar).

3.3.2.1.3. RFLP- PCR des Gens *XRCC1* 399

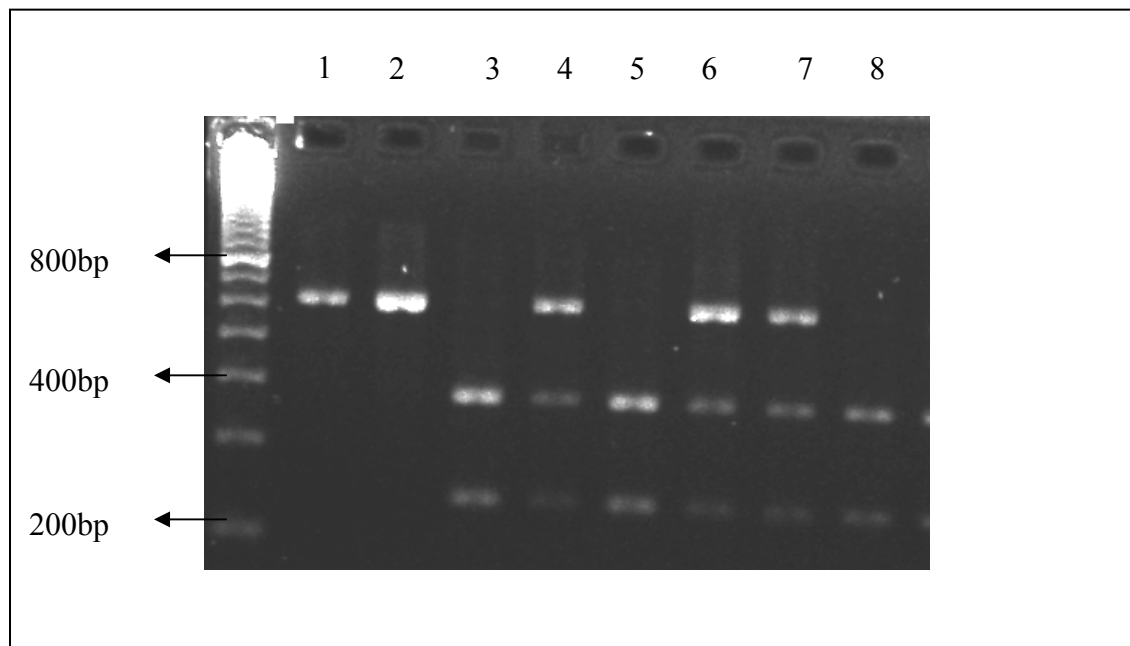


Abbildung 4: RFLP- PCR von *XRCC1* Codon 399

Das PCR-Produkt wird mit dem Restriktionsenzym *MspI* verdaut, um Polymorphismen an der Position 28152 des Codons 399 auf dem Exon 10 aufzuzeigen. Das homozygote Arg- Allel zeigt zwei Banden bei 377 und 238bp (Linien 3, 5 und 8 in Abbildung 4). Das *XRCC1* 399Gln-Allel kann durch dieses Restriktionsenzym nicht geteilt werden, so dass das homozygote Gln-Allel ein ungeschnittenes Band bei 615bp aufweist (Linien 1 und 2 in Abbildung 4). Das heterozygote Arg/Gln-Allel weist drei Banden bei 615, 377 und 238bp auf (Linien 4, 6 und 7 in Abbildung 4).

3.3.2.2. Real-time PCR mittels LightCycler®

Das LightCycler® System ermöglicht die Durchführung einer kompletten PCR in weniger als 60 Minuten, wobei man den Verlauf der PCR anhand der Fluoreszenzkurven direkt am angeschlossenen PC verfolgen kann. Das LightCycler® System besteht im Wesentlichen aus vier Elementen,

1. einer thermostatisierbaren Reaktionskammer,
2. dem Probenkarussell,
3. einer Heiz- bzw. Kühlvorrichtung und
4. einem Fluorimeter.

Die thermostatisierbare Reaktionskammer ist so wie das Probenkarussell aus Materialien mit geringer Wärmekapazität gefertigt, wodurch Aufheiz- und Abkühlraten von bis zu 20°C pro Sekunde erreicht werden können. Die Temperaturregulierung erfolgt zum einen über eine Widerstandsheizung (Heizspirale), welche die Umgebungsluft auf die entsprechende Temperatur aufheizt und zum anderen über einen Temperatursensor im Inneren der Reaktionskammer. Ein Ventilator am Boden der Kammer saugt die Luft über die Heizspirale an und sorgt für eine homogene Temperaturverteilung. Die warme Luft wird seitlich am Deckel wieder herausgeleitet.

Das Probenkarussell bietet Platz für 32 Kapillaren und wird durch einen Steppermotor angetrieben. Nach dem Einsetzen der Kapillaren in das Karussell sucht das Gerät automatisch nach der Zahl der Glaskapillaren, optimiert die Position der Kapillaren über dem Fluorimeter und speichert diese Werte für jede Probe. Die Anregung der Fluoreszenzfarbstoffe erfolgt durch ein LED über die Spitze der Kapillare, welche als optische Einheit wirkt und die emittierte Fluoreszenz gebündelt nach unten hin wieder abgibt. Eine Kombination von halbdurchlässigen Spiegeln und wellenlängenspezifischen Filtern leitet die emittierte Fluoreszenzstrahlung zu den drei Photohybriden (530nm, 640nm, 710nm) weiter. Diese wandeln das optische Signal in ein elektrisches Signal um, welches über die serielle Schnittstelle zum PC übermittelt wird. Man kann somit den Verlauf der PCR ohne Zeitverzögerung am Rechner verfolgen und bereits während des PCR-Ablaufs Aussagen über den Erfolg treffen.

Zur Zeit sind vier auf Fluoreszenz basierende Messprinzipien bekannt:

1. DNS interkalierende Farbstoffe
2. Hybridisation Probes
3. TaqMan™ Probes
4. Molecular Beacons

In der vorliegenden Studie wurden die Messungen mittels Hybridisation Probes durchgeführt. Die Verwendung von Hybridisation Probes ermöglicht die spezifische Detektion von PCR-Produkten, unspezifische Produkte und Primerdimere werden nicht detektiert. Zu einem Standard PCR-Ansatz werden zusätzlich zwei sequenzspezifische Oligonukleotide (Hybridisation Probes) zugefügt, welche zwischen den beiden Primern in räumlicher Nähe zueinander (1-5 Nukleotide Abstand) an die Ziel-DNS binden. Diese Hybridisation Probes sind mit zwei verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen markiert (Fluoreszein, LC Red 640). Die Detektion basiert auf dem FRET-Prinzip (fluorescence resonance energy transfer). Binden die beiden Hybridisation Probes an der gesuchten Ziel-DNS in räumlicher Nähe und regt man

gleichzeitig das Fluoreszein der ersten Hybridisation Probe an, emittiert dieses keine Fluoreszenz, sondern überträgt die Energie auf den benachbarten zweiten Fluoreszenzfarbstoff (LC Red 640), welcher nun rote Fluoreszenz emittiert und deren Intensität in Summe direkt proportional der Menge an Ziel-DNS ist. Die Messung des Signals erfolgt einmal pro Zyklus nach dem Primer Annealing. Zu diesem Zeitpunkt sind beide Hybridisation Probes an die Ziel-DNS gebunden und es erfolgt ein Energietransfer. Ungebundene Hybridisation Probes geben auf Grund der fehlenden räumlichen Nähe (diffundieren frei in der Lösung) kein Signal.

Tabelle 11: Primersequenzen der Real-time PCR

	Forward 5'-3'	Reverse 5'-3'
<i>XRCCI</i> 194	CCGTGTGAAGGAGGAGGATGA	TACCCTCAGACCCACGAGTCTA
<i>XRCCI</i> 280	TTGACCCCCAGTGGTGCTA	GTCTGGGCTCGGTGCCTT
<i>XRCCI</i> 399	CCCCAAGTACAGCCAGTC	TGTCCCGCTCCTCTCAGTAG

Tabelle 12: Sondensequenzen der Real-time PCR

	3FL 5'-3'	LC Red 640 5'-3'
<i>XRCCI</i> 194	TGTCTTGTTGATCCAGCTGAAGA AG	AGCCCCCGGCCTCAGAGAGTTGG
<i>XRCCI</i> 280	TGCCAGCTCCAACATACATACCCC	CCACAGCCCCAGTCCCTGCCCCG
<i>XRCCI</i> 399	CCCTCCCAGAGGTAAGGCC	CACACGCCAACCCTGCTCCTTAT

Will man mit Hybridisation Probes Punktmutationen detektieren, nimmt man nach der PCR eine Schmelzkurve auf. Da eine Hybridisation Probe genau im Bereich der Punktmutation an die Ziel-DNS bindet, schmilzt diese bei Vorhandensein einer Mutation (eine Basenpaarung weniger) im Vergleich zu einer perfekt passenden Hybridisation Probe bei um einige Grad Celsius niedrigerer Temperatur. Handelt es sich um einen Heterozygoten, erhält man in

Summe zwei Peaks, einen bei niedrigerer Temperatur (Schmelzpunkt des Mutanten) und einen bei höherer Temperatur (Schmelzpunkt des Wildtyps).

Bei der Untersuchung der Enzym polymorphismen wurde nach folgenden Protokollen vorgegangen:

Tabelle 13: Versuchsprotokoll der Real-time PCR

	PCR-Ansatz	PCR-Einstellungen
<i>XRCCI</i> 194	1x PCR Puffer 4mM MgCl ₂ 250µM dNTPs 0,1% BSA in DMSO 0,5U Taq Polymerase 50pmol von jedem Primer 0,15µM von jeder Hybridisation Probe 2µl DNS	5min Denaturierung bei 95°C; 55 PCR Zyklen mit: - 2s Denaturierung bei 95°C, - 5s Annealing bei 55°C und - 15s Extension bei 72°C
<i>XRCCI</i> 280	1x PCR Puffer 4mM MgCl ₂ 250µM dNTPs 0,1% BSA in DMSO 0,5U Taq Polymerase 50pmol von jedem Primer 0,15µM von jeder Hybridisation Probe 2µl DNS	5 min Denaturierung bei 95°C; 55 PCR Zyklen mit: - 2s Denaturierung bei 95°C, - 10s Annealing bei 59°C und - 20s Extension bei 72°C
<i>XRCCI</i> 399	1x PCR Puffer 4mM MgCl ₂ 250µM dNTPs 0,1% BSA in DMSO 0,5U Taq Polymerase 50pmol von jedem Primer 0,15µM von jeder Hybridisation Probe 2µl DNS	5 min Denaturierung bei 95°C; 55 PCR Zyklen mit: - 2s Denaturierung bei 95°C, - 5s Annealing bei 55°C und - 15s Extension bei 72°C

BSA: Bovine Serum Albumin

DMSO: Dimethylsulfoxid

dNTP: Desoxyribonukleosidtriphosphate (dATP, dGTP, dCTP und dTTP)

In jedem PCR-Zyklus wurde während der Extensionphase die Fluoreszenz der Sonden gemessen (Aquisition mode: single), wobei das Fluoreszenzsignal in Abhängigkeit von der DNS-Konzentration anstieg.

Das Ablesen der Schmelzpunkte erfolgte im kontinuierlichen Modus.

3.3.2.2.1. Real-time PCR des Gens *XRCC1* 194

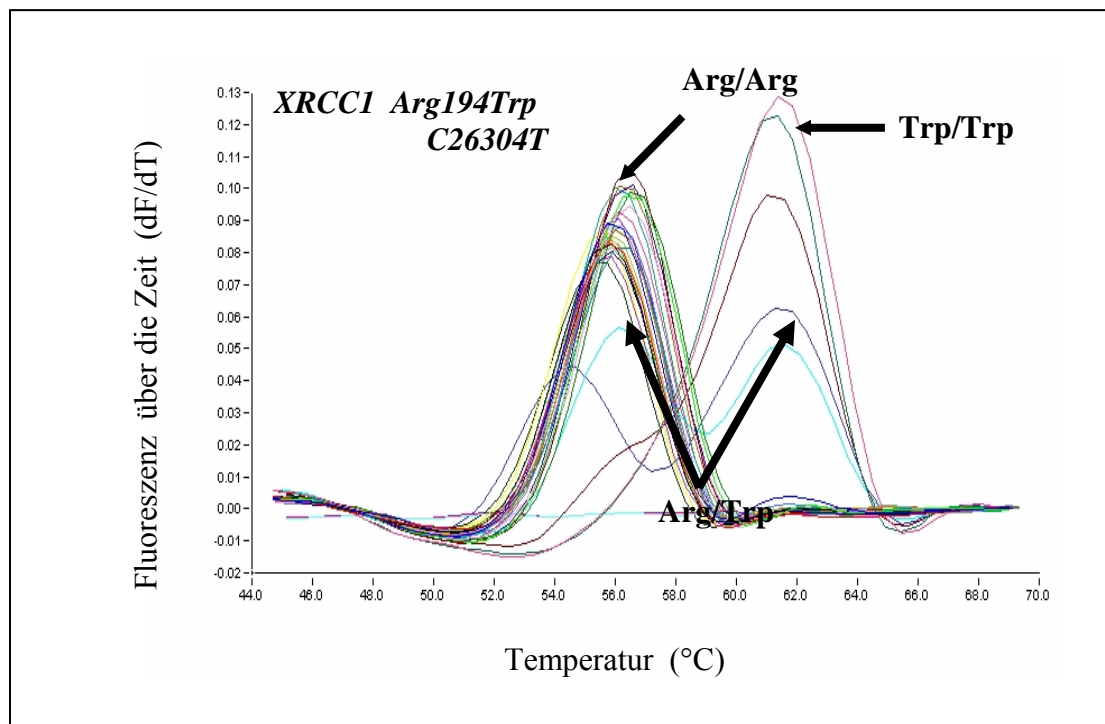


Abbildung 5: Schmelzkurve *XRCC1* Codon 194

Die Maxima der Schmelzkurven liegen für den Polymorphismus im *XRCC1* Codon 194 bei 56,2°C für den Arg/Arg-Genotyp, bei 56,2°C und 61,9°C für den heterozygoten Arg/Trp-Genotyp und bei 61,9°C für den homozygoten Trp/Trp-Genotyp (siehe Abbildung 5).

3.3.2.2.2. Real-time PCR des Gens *XRCC1* 280

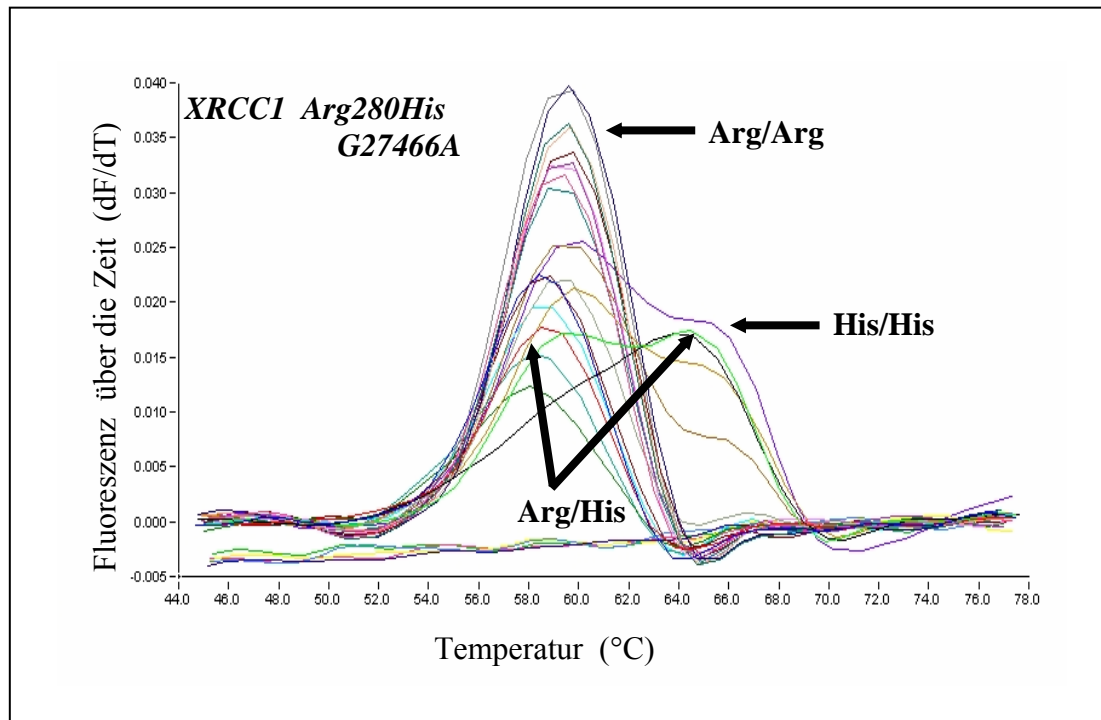


Abbildung 6: Schmelzkurve *XRCC1* Codon 280

Die Maxima der Schmelzkurven liegen für den Polymorphismus im *XRCC1* Codon 280 bei 59,3°C für den Arg/Arg-Genotyp, bei 59,3°C und 65,2°C für den heterozygoten Arg/His-Genotyp und bei 65,2°C für den homozygoten His/His-Genotyp (siehe Abbildung 6).

3.3.2.2.3. Real-time PCR des Gens *XRCC1* 399

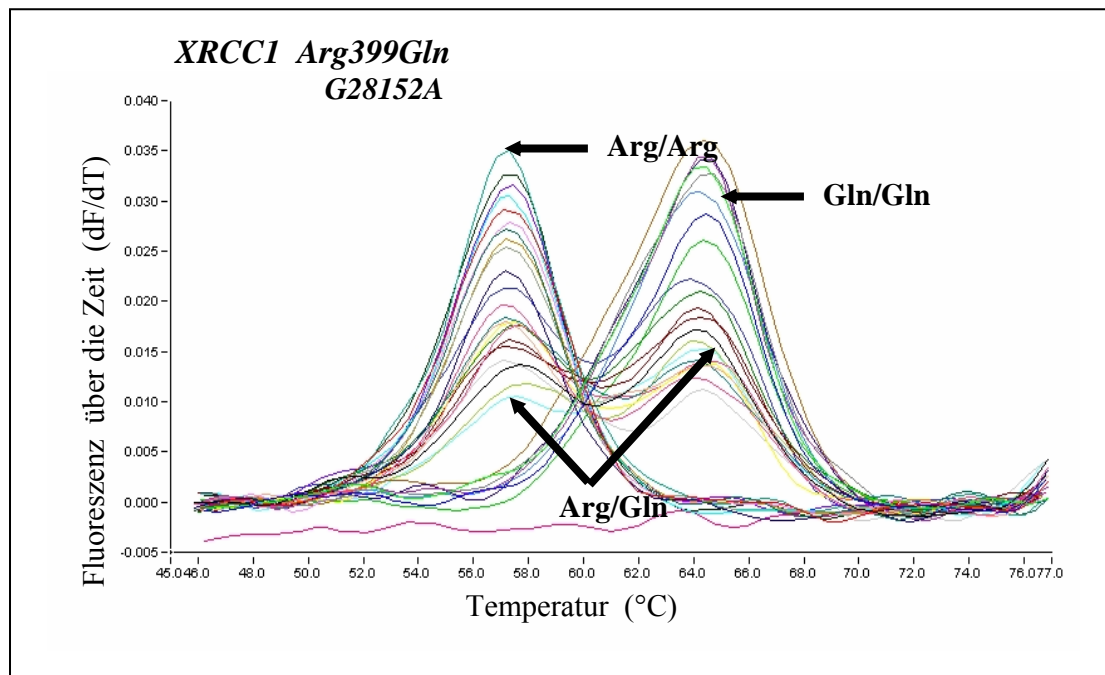


Abbildung 7: Schmelzkurve *XRCC1* Codon 399

Die Maxima der Schmelzkurven liegen für den Polymorphismus im *XRCC1* Codon 399 bei 56,7°C für den Arg/Arg-Genotyp, bei 56,7°C und 63,9°C für den heterozygoten Arg/Gln-Genotyp und bei 63,9°C für den homozygoten Arg/Gln-Genotyp (siehe Abbildung 7).

Um den Zusammenhang zwischen Polymorphismen der *XRCC1*-Gene und dem Erkrankungsrisiko zu erkennen, ist es erforderlich, die Genotypverteilung von vielen Personen in molekular-epidemiologischen Studien zu untersuchen. Dafür werden schnelle und kostengünstige Methoden benötigt. Eine Möglichkeit bietet die Real-time PCR. Sie ermöglicht die Analyse von 30 Proben innerhalb von etwa 60 Minuten und eine „Echtzeitdetektion“ der Reaktionskinetik. Außerdem entfallen der bei den konventionellen PCR-Methoden übliche Restriktionsverdau mit Enzymen, die Gelelektrophorese und das Anfärben mit gesundheitsschädlichem Ethidiumbromid. In den durchgeführten Untersuchungen wurden keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen der RFLT- und der Real-time PCR gefunden.

3.4. Statistische Auswertung

Die Allelfrequenzen wurden mit dem Hardy-Weinberg-Gesetz ermittelt ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$).

Die Odds-Ratio (geschätztes Risiko) ist mittels binär logistischer Regression unter Verwendung der Software SPSS, Version 11.5, die auf folgender Vierfeldertafel basiert, bestimmt worden.

	Wildtypen	Variante Typen
Kontrollen	A	B
Fälle	C	D

Die rohe Odds Ratio berechnet sich an Hand der Formel: $OR = A \times D / B \times C$.

Durch die angewandte logistische Regression wurde eine Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Packungsjahren durchgeführt. Eine Signifikanzbestimmung wurde durch 95%-Konfidenzintervalle erreicht.

Die Bestimmung der p-Werte erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test. Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner fünf wurde der exakte Test nach Fischer durchgeführt. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden 446 Patienten mit Bronchialkarzinom und 622 Kontrollpersonen untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse wurden nach den Genotypen untergliedert. Hinsichtlich der Nomenklatur der *XRCC1*-Gene sei auf die Einleitung Kapitel 1.5. verwiesen.

4.1. Ermittlung der Allelfrequenz in der Bevölkerung

4.1.1. Allelfrequenz des *XRCC1* 194

Durch eine Punktmutation des *XRCC1*-Gens Codon 194 im Exon 6 an der Stelle 26304 wird Cytosin (Wildtyp) gegen Thymidin (Mutation) ausgetauscht. Bei der Untersuchung des Codons 194 ist folgende Verteilung dieses Genpolymorphismus gefunden worden:

Die Kontrollgruppe zeigte n=544 (87,5%) homozygote Wildtypen (wt/wt), n=75 (12,0%) Heterozygote (wt/mt) und n=3 (0,5%) homozygote Mutanten (mt/mt). Bei den an Bronchialkarzinom erkrankten Patienten traten n=389 (87,2%) homozygote Wildtypen (wt/wt), n=53 (11,9%) Heterozygote (wt/mt) und n=4 (0,9%) homozygote Mutanten (mt/mt) auf. Die daraus errechneten Allelfrequenzen sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Die Allelfrequenz der mutierten Varianten beträgt in der Kontrollgruppe 0,065 und in der Gruppe der Patienten mit primärer Lungenkrebserkrankung 0,068. In beiden Personengruppen sind die Allelfrequenzen vergleichbar. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,765$).

*Tabelle 14: Genotypverteilung und Allelfrequenz des *XRCC1*- Gen am Codon 194*

<i>XRCC1</i> 194	Genotypverteilung n (%)			Allelfrequenzen		p-Wert
	wt/wt	wt/mt	mt/mt	wt	mt	
Kontrollen	544 (87,5)	75 (12,0)	3 (0,5)	0,935	0,065	
Bronchialkarzinom	389 (87,2)	53 (11,9)	4 (0,9)	0,932	0,068	0,765

4.1.2. Allelfrequenz des *XRCCI* 280

Beim *XRCCI* Codon 280 handelt es sich um eine Punktmutation an der Stelle 27466 im Exon 9, bei der Guanin (Wildtyp) gegen Adenin (Mutation) ausgetauscht wird.

In der Kontrollgruppe waren n= 562 (90,4%) homozygote Wildtypen (wt/wt), n=60 (9,6%) Heterozygote (wt/mt) und kein (0 %) homozygoter Mutant (mt/mt). Bei den an Bronchialkarzinom erkrankten Patienten fanden sich hinsichtlich der Genpolymorphismen n=404 (90,6%) homozygote Wildtypen (wt/wt), n=40 (9,0%) Heterozygote (wt/mt) und zwei (0,4 %) homozygote Mutanten (mt/mt). Die daraus errechneten Allelfrequenzen sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Die Allelfrequenz der mutierten Varianten beträgt in der Kontrollgruppe 0,048 und in der Gruppe der Patienten mit primärer Lungenkrebserkrankung 0,049. Auch hier sind die Allelfrequenzen in beiden Personengruppen vergleichbar. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,908).

*Tabelle 15: Genotypverteilung und Allelfrequenz des *XRCCI*- Gen am Codon 280*

<i>XRCCI</i> 280	Genotypverteilung n (%)			Allelfrequenzen		p-Wert
	wt/wt	wt/mt	mt/mt	wt	mt	
Kontrollen	562 (90,4)	60 (9,6)	0	0,952	0,048	
Bronchialkarzinom	404 (90,6)	40 (9,0)	2 (0,4)	0,951	0,049	0,908

4.1.3. Allelfrequenz des *XRCCI* 399

Eine weitere Punktmutation des *XRCCI* findet sich im Codon 399 auf Exon 10 an Position 28152. Hier wird Guanin durch Adenin ersetzt. Bei der Untersuchung dieses Genpolymorphismus im Codon 399 fanden sich in der Kontrollgruppe n=264 (42,4%) homozygote Wildtypen (wt/wt), n=280 (45,0%) Heterozygote (wt/mt) und n=78 (12,6%) homozygote Mutanten (mt/mt). Bei den Patienten mit Bronchialkarzinom traten n=199 (44,6%) homozygote Wildtypen (wt/wt), n=198 (44,4%) Heterozygote (wt/mt) und n=49 (11,0%) homozygote Mutanten (mt/mt) auf. In der Kontrollgruppe beträgt die Allelfrequenz 0,350 für das mutante Allel, bei den Lungenkrebspatienten 0,332. Die Verteilung des Genpolymorphismus und die Allelfrequenzen sind in Tabelle 16 zusammengestellt. Auch bezüglich dieser Genposition ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,371).

Tabelle 16: Genotypverteilung und Allelfrequenz des XRCC1- Gen am Codon 399

XRCC1 399	Genotypverteilung n (%)			Allelfrequenzen		p-Wert
	wt/wt	wt/mt	mt/mt	wt	mt	
Kontrollen	264 (42,4)	280 (45,0)	78 (12,6)	0,650	0,350	
Bronchialkarzinom	199 (44,6)	198 (44,4)	49 (11,0)	0,668	0,332	0,371

4.2. Genpolymorphismen in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

Bestandteil der nachfolgenden Untersuchungen sollte unter anderem auch ein möglicher Einfluss des histologischen Tumortyps auf die Verteilung der Polymorphismen sein. In Tabelle 6 ist die Anzahl der Patienten in den Untergruppen mit den jeweiligen histologischen Tumordiagnosen zusammengefasst. Ein Schwerpunkt der Betrachtungen lag unter anderem auf der Frage, ob sich die Allelhäufigkeiten bei Patienten mit Erkrankungen an kleinzelligem Lungenkrebs von denjenigen Patienten mit nicht kleinzelligen Tumoren unterscheiden. In den folgenden Abschnitten soll näher auf die Untersuchungsergebnisse eingegangen werden.

4.2.1. Polymorphismus des XRCC1 Codon 194

Die Verteilung der Genotypausprägungen und die Allelfrequenzen des XRCC1-Gens Codon 194 in Abhängigkeit von der Histologie der aufgetretenen primären Bronchialkarzinome zeigt Tabelle 17. Bei den unterschiedlichen histologischen Karzinomtypen lagen die Allelfrequenzen für den Wildtyp (wt) zwischen 0,906 bei den großzelligen Karzinomen und 0,940 bei den Plattenepithelkarzinomen. Die homozygote Wildtypausprägung (wt/wt) variierte zwischen 81,2% (großzellige Karzinome) und 89,1% (Plattenepithelkarzinome). Ein heterozygot mutiertes Allel war zwischen 9,8% (Plattenepithelkarzinome) und 18,8% (großzellige Karzinome) vorhanden. Homozygot mutierte Varianten waren selten. Sie waren zwischen 0,5% in der Kontrollgruppe und je 1,5% bei kleinzelligen Karzinomen und den gemischten, nicht klassifizierbaren Karzinomen nachweisbar.

Tabelle 17: Genotypverteilung des XRCC1 Codon 194 in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

	wt/wt n (%)	wt/mt n (%)	mt/mt n (%)	wt- Allel	mt- Allel	p-Wert*
Kontrollen	544 (87,5)	75 (12,0)	3 (0,5)	0,935	0,065	
Bronchialkarzinom	389 (87,2)	53 (11,9)	4 (0,9)	0,932	0,068	0,765
- kleinzelliges Karzinom	57 (85,1)	9 (13,4)	1 (1,5)	0,918	0,082	0,455
- großzelliges Karzinom	13 (81,2)	3 (18,8)	0	0,906	0,094	0,519
- Adenokarzinom	98 (87,5)	14 (12,5)	0	0,938	0,062	0,884
- Plattenepithelkarzinom	163 (89,1)	18 (9,8)	2 (1,1)	0,940	0,060	0,731
- gemischt / nicht klassifizierbar	58 (85,3)	9 (13,2)	1 (1,5)	0,919	0,081	0,484

* p-Wert gegenüber Kontrollen

4.2.2. Polymorphismus des XRCC1 Codon 280

Die Allelfrequenzen und die Genotypverteilung für das XRCC1-Gen Codon 280 in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp sind in Tabelle 18 aufgeführt. Die Allelfrequenz des Wildtyps lag zwischen 0,934 (gemischte, nicht klassifizierbare Karzinome) und 0,969 (großzellige Karzinome). Der Anteil am homozygoten Wildtyp war mit 88,2% bei den gemischten, nicht klassifizierbaren Karzinomen am geringsten, bei den großzelligen Karzinomen mit 93,8% am höchsten. Heterozygote Allele waren zwischen 6,2% (Plattenepithelkarzinom) und 10,3% (gemischte, nicht klassifizierbare Karzinome) vorhanden. Nur bei 2 Patienten (0,4%), einem mit Plattenepithelkarzinom und einem mit gemischtem, nicht klassifizierbarem Karzinom, konnten homozygot mutierte Allele nachgewiesen werden.

Tabelle 18: Genotypverteilung des XRCC1 Codon 280 in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

	wt/wt n (%)	wt/m n (%)t	mt/mt n (%)	wt- Allel	mt- Allel	p-Wert*
Kontrollen	562 (90,4)	60 (9,6)	0	0,952	0,048	
Bronchialkarzinom	404 (90,6)	40 (9,0)	2 (0,4)	0,951	0,049	0,908
- kleinzelliges Karzinom	61 (91,0)	6 (9,0)	0	0,955	0,045	0,859
- großzelliges Karzinom	15 (93,8)	1 (6,2)	0	0,969	0,031	0,657
- Adenokarzinom	101 (90,2)	11 (9,8)	0	0,951	0,049	0,955
- Plattenepithelkarzinom	167 (91,3)	15 (8,2)	1 (0,5)	0,954	0,046	0,888
- gemischt / nicht klassifizierbar	60 (88,2)	7 (10,3)	1 (1,5)	0,934	0,066	0,362

* p-Wert gegenüber Kontrollen

4.2.3. Polymorphismus des XRCC1 Codon 399

Die Unterschiede der Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des *XRCC1*-Gens Codon 399 innerhalb der verschiedenen histologischen Tumortypen stellt Tabelle 19 dar. Die Allelfrequenz des Wildtyps lag zwischen 0,650 bei den Kontrollen und 0,692 bei den Adenokarzinomen. Die Häufigkeit der homozygoten Wildtypausprägung war bei den großzelligen Karzinomen mit 37,5% am geringsten, bei den Adenokarzinomen mit 48,2% am größten. Ein heterozygot mutiertes Allel war zwischen 39,7% (gemischte, nicht klassifizierbare Karzinome) und 56,3% (großzellige Karzinome) vorhanden. Homozygot mutierte Allele fanden sich in 6,2% der Fälle bei Patienten mit großzelligem Karzinom, in 13,2% der Fälle bei den gemischten, nicht klassifizierbaren Karzinomen.

Tabelle 19: Genotypverteilung des XRCC1 Codon 399 in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

	wt/wt n (%)	wt/mt n (%)	mt/mt n (%)	wt- Allel	mt- Allel	p- Wert*
Kontrollen	264 (42,4)	280 (45,0)	78 (12,6)	0,650	0,350	
Bronchialkarzinom	199 (44,6)	198 (44,4)	49 (11,0)	0,668	0,332	0,371
- kleinzelliges Karzinom	27 (40,3)	35 (52,2)	5 (7,5)	0,664	0,336	0,735
- großzelliges Karzinom	6 (37,5)	9 (56,3)	1 (6,2)	0,656	0,344	0,937
- Adenokarzinom	54 (48,2)	47 (42,0)	11 (9,8)	0,692	0,308	0,218
- Plattenepithelkarzinom	80 (43,7)	80 (43,7)	23 (12,6)	0,656	0,344	0,826
- gemischt / nicht klassifizierbar	32 (47,1)	27 (39,7)	9 (13,2)	0,669	0,331	0,649

* p-Wert gegenüber Kontrollen

4.3. Abschätzung des Lungenkrebs-Risikos

Im folgenden Abschnitt soll das mit den Polymorphismen assoziierte Lungenkrebsrisiko untersucht werden. Aufgrund der Seltenheit der homozygoten Mutanten (mt/mt) des *XRCC1*-Gens 194 und des *XRCC1*-Gens 280 sind alle Personen mit mindestens einem mutierten Allel (wt/mt oder mt/mt) zusammengefasst worden. Bei dem *XRCC1*-Gen 399 wurde in entsprechender Weise verfahren, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen. Die Risiko-Kalkulationen (Odds-Ratio) bezogen sich dabei auf die Wildtypen. In diesem Zusammenhang wurde nach Alter, Geschlecht und Packungsjahren adjustiert, um eventuell vorhandene Einflüsse ausgleichen zu können. Auch in dieser Risikoabschätzung sind die histologischen Tumorarten getrennt betrachtet worden.

4.3.1. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des *XRCC1*-Gens Codon 194

Die Untersuchung des Lungenkrebsrisikos bei Polymorphismen des *XRCC1*-Gens Codon 194 in Abhängigkeit der verschiedenen Tumortypen zeigte das höchste Risiko bei den großzelligen Karzinomen mit einer Odds Ratio von 1,57. Diese Erhöhung ist jedoch bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,32-7,67 nicht statistisch signifikant. Unabhängig vom

Tumortyp wiesen Lungenkrebspatienten mit mindestens einem mutierten Allel kein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (OR= 1,03; 95%-Konfidenzintervall: 0,66-1,61).

Tabelle 20: Erkrankungsrisiko an Lungenkrebs bei Nachweis mindestens eines mutanten Allels des XRCC1-Gens 194 geschichtet nach dem histologischen Befund

	wt/wt n (%)	wt/mt oder mt/mt n (%)	Odds Ratio (95%-KI)
Kontrollen	544 (87,5)	78 (12,5)	
Bronchialkarzinom	389 (87,2)	57 (12,8)	1,03 (0,66-1,61)
- kleinzelliges Karzinom	57 (85,1)	10 (14,9)	1,32 (0,57-3,08)
- großzelliges Karzinom	13 (81,3)	3 (18,7)	1,57 (0,32-7,67)
- Adenokarzinom	98 (87,5)	14 (12,5)	0,99 (0,50-1,97)
- Plattenepithelkarzinom	163 (89,1)	20 (10,9)	0,98 (0,52-1,83)
- gemischt / nicht klassifizierbar	58 (85,3)	10 (14,7)	0,76 (0,29-1,97)

KI: Konfidenzintervall, Odds Ratio: adjustiert für Alter, Geschlecht und Rauchkonsum in Packungsjahren

4.3.2. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-Gens Codon 280

Das Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-Gens 280 ist bei der Gruppe der Adenokarzinome mit einer Odds Ratio von 1,14 am höchsten, bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,54-2,40 ist diese Erhöhung allerdings nicht als statistisch signifikant anzusehen. Das Risiko aller Bronchialkarzinompatienten mit mindestens einem mutierten Allel des Codons 280 ist mit einer Odds Ratio von OR=0,95 minimal erniedrigt, doch ist auch hier der Unterschied nicht statistisch signifikant (95%-Konfidenzintervall: 0,57-1,60).

Tabelle 21: Erkrankungsrisiko an Lungenkrebs bei Nachweis mindestens eines mutanten Allels des XRCC1-Gens 280 geschichtet nach dem histologischen Befund

	wt/wt n (%)	wt/mt oder mt/mt n (%)	Odds Ratio (95%-KI)
Kontrollen	562 (90,4)	60 (9,6)	
Bronchialkarzinom	404 (90,6)	42 (9,4)	0,95 (0,57-1,60)
- kleinzelliges Karzinom	61 (91,1)	6 (8,9)	0,70 (0,22-2,16)
- großzelliges Karzinom	15 (93,8)	1 (6,2)	0,97 (0,12-7,86)
- Adenokarzinom	101 (90,2)	11 (9,8)	1,14 (0,54-2,40)
- Plattenepithelkarzinom	167 (91,3)	16 (8,7)	0,86 (0,42-1,77)
- gemischt / nicht klassifizierbar	60 (88,2)	8 (11,8)	1,11 (0,44-2,84)

Odds Ratio: adjustiert für Alter, Geschlecht und Rauchkonsum in Packungsjahren

4.3.3. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-Gens Codon 399

Falls mindestens ein Allel des XRCC1-Gens im Codon 399 mutiert ist, liegt das höchste Lungenkrebsrisiko in der Gruppe der großzelligen Karzinome mit einer Odds Ratio von 1,42. Es ist jedoch keine statistisch signifikante Erhöhung, da das 95%-Konfidenzintervall bei 0,41-4,93 liegt. Bei den Bronchialkarzinompatienten entspricht das Risiko unabhängig von der Tumorart mit einer Odds Ratio von OR=0,99 dem der Kontrollgruppe (95%-Konfidenzintervall: 0,73-1,34).

Tabelle 22: Erkrankungsrisiko an Lungenkrebs bei Nachweis mindestens eines mutanten Allels des XRCC1-Gens 399 geschichtet nach dem histologischen Befund

	wt/wt n (%)	wt/mt oder mt/mt n (%)	Odds Ratio (95%-KI)
Kontrollen	264 (42,4)	358 (57,6)	
Bronchialkarzinom	199 (44,6)	247 (55,4)	0,99 (0,73-1,34)
- kleinzelliges Karzinom	27 (40,3)	40 (59,7)	1,31 (0,70-2,46)
- großzelliges Karzinom	6 (37,5)	10 (62,5)	1,42 (0,41-4,93)
- Adenokarzinom	54 (48,2)	58 (51,8)	0,78 (0,49-1,24)
- Plattenepithelkarzinom	80 (43,7)	103 (56,3)	0,90 (0,59-1,36)
- gemischt / nicht klassifizierbar	32 (47,1)	36 (52,9)	0,97 (0,53-1,78)

Odds Ratio: adjustiert für Alter, Geschlecht und Rauchkonsum in Packungsjahren

4.4. Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum

Das Lungenkrebsrisiko steigt nachweislich mit dem Tabakkonsum an. Daher sollte in vorliegender Arbeit der Zusammenhang von Rauchverhalten und dem Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, untersucht werden. Zur Berechnung der kumulativen Dosis wurde die Einordnung nach den Packungsjahren vorgenommen. Ein Packungsjahr ist die Dosis eines Rauchers, der 20 Zigaretten (1 Packung) täglich über die Dauer eines Jahres konsumiert.

4.4.1. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-Gens am Codon 194 in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum

Das Lungenkrebsrisiko war abhängig von der kumulativen Zigaretteindosis für alle Raucher, sowohl mit homozygoter Wildtypausprägung als auch mit mindestens einem mutierten Allel im Codon 194 des XRCC1-Gens, statistisch signifikant erhöht. Unter den Patienten mit homozygotem Wildtyp war die berechnete Odds Ratio sowohl für Raucher mit weniger als 20 Packungsjahren (OR=2,86; 95%-Konfidenzintervall: 1,51-5,38) als auch bei Rauchern mit mehr als 60 Packungsjahren (OR=56,25; 95%-Konfidenzintervall: 21,39-147,82) signifikant

erhöht. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko war auch bei Rauchern mit mindestens einem mutierten Allel zu erkennen, wobei das höchste Risiko in dieser Gruppe Raucher mit über 60 Packungsjahren bei einer Odds Ratio von OR=79,29 (95%-Konfidenzintervall: 8,53-737,04) auftrat. Interessanterweise wiesen Nieraucher mit mindestens einem mutanten Allel ein vermindertes Risiko im Vergleich zu Nierauchern mit homozygoten Wildtypallelen für Bronchialkarzinome auf (OR=0,35). Der Unterschied war in diesem Fall jedoch nicht statistisch signifikant (95%-Konfidenzintervall: 0,65-1,86). Das im Allgemeinen leicht höhere Risiko bei Patienten mit mindestens einem mutierten Allel im Vergleich zu Patienten mit homozygoter Wildtypausprägung unterschied sich nicht signifikant (p-Werte: 0,07-0,78).

Tabelle 23: Erkrankungsrisiko nach Zigarettenkonsum bei XRCC1 194-Polymorphismen

	wt/wt (n Fälle/ Kontrollen)	OR*	(KI)	wt/mt; mt/mt (n Fälle/ Kontrollen)	OR*	(KI)	p
Nieraucher	16/ 125	1,00		2/ 26	0,35	(0,65-1,86)	0,22
Raucher / Exraucher	348/ 417	8,61	(4,77-15,56)	50/ 52	8,50	(4,31-16,75)	0,48
1-20 Packungsjahre	67/ 219	2,86	(1,51-5,38)	12/ 29	4,64	(1,77-12,20)	0,47
21-40 Packungsjahre	105/ 122	11,76	(5,66-24,45)	18 / 13	17,70	(6,57-47,69)	0,13
41-60 Packungsjahre	86/ 31	40,36	(17,35-93,88)	7 / 6	15,58	(4,26-57,07)	0,07
über 60 Packungsjahre	48/ 10	56,25	(21,39-147,82)	7 / 1	79,29	(8,53-737,04)	0,78
PJ nicht kalkulierbar	42 / 35	3,81	(2,51-5,78)	6 / 3	4,83	(2,12-11,00)	0,52

* OR adjustiert für Alter und Geschlecht

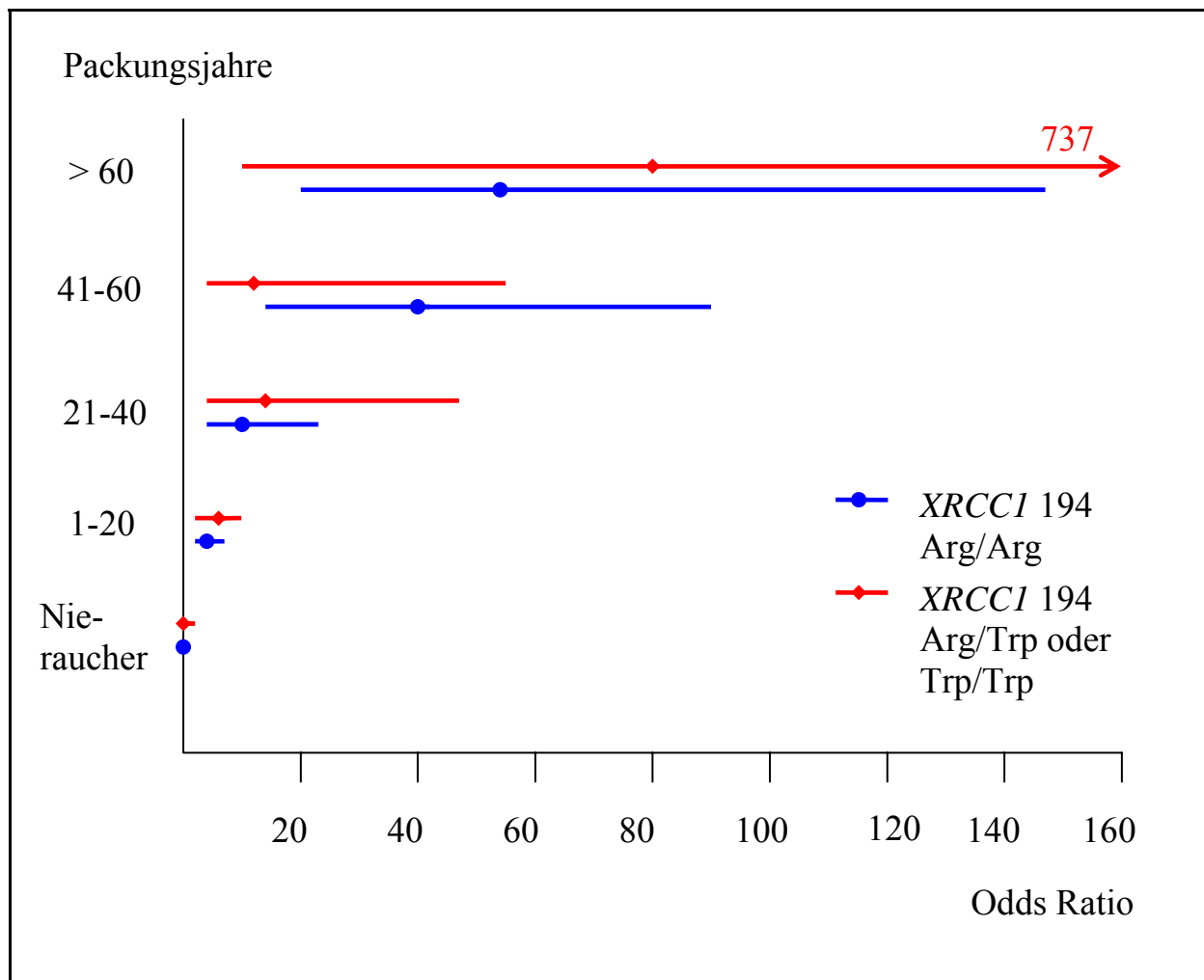


Abbildung 8: Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Rauchkonsum und dem XRCC1 194-Polymorphismus

4.4.2. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-Gens am Codon 280 in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum

Bei den untersuchten Polymorphismen im XRCC1-Gen Codon 280 war das Lungenkrebsrisiko für alle Raucher unabhängig von der Genausstattung signifikant erhöht. Verglichen mit Nierauchern, die den homozygoten Wildtyp tragen, war das Risiko für Raucher mit über 60 Packungsjahren bei einer Odds Ratio von 56,29 (95%-Konfidenzintervall: 21,91-144,61) signifikant erhöht. Raucher mit einer kumulativen Dosis von 41-60 Packungsjahren und mindestens einem mutierten Allel wiesen eine Odds Ratio von 16,01 (95%-Konfidenzintervall: 4,06-63,05) auf. Auch hier konnte kein signifikanter

Zusammenhang zwischen erhöhtem Lungenkrebsrisiko und einem bestimmten Genpolymorphismus gefunden werden (p-Werte zwischen 0,06 und 0,96).

Tabelle 24: Erkrankungsrisiko nach Zigarettenkonsum bei XRCC1 280- Polymorphismen

	wt/wt (n Fälle/ Kontrollen)	OR*	(KI)	wt/mt; mt/mt (n Fälle/ Kontrollen)	OR*	(KI)	p
Nieraucher	16 / 137	1,00		2 / 14	1,04	(0,94-5,62)	0,96
Raucher / Exraucher	359 / 423	10,31	(5,65-18,80)	39 / 46	7,10	(3,69-13,67)	0,97
1-20 Packungsjahre	69 / 224	3,49	(1,83-6,63)	10 / 24	4,82	(1,81-12,79)	0,46
21-40 Packungsjahre	113 / 121	13,73	(6,66-28,29)	10 / 14	9,63	(3,29-28,17)	0,56
41-60 Packungsjahre	87 / 32	44,80	(19,23-104,39)	6 / 5	16,01	(4,06-63,05)	0,06
über 60 Packungsjahre	48 / 11	56,29	(21,91-144,61)	7 / 0	Nicht definiert		
PJ nicht kalkulierbar	42 / 35	3,97	(2,62-5,99)	6 / 3	4,91	(2,24-10,78)	0,63

* OR adjustiert für Alter und Geschlecht

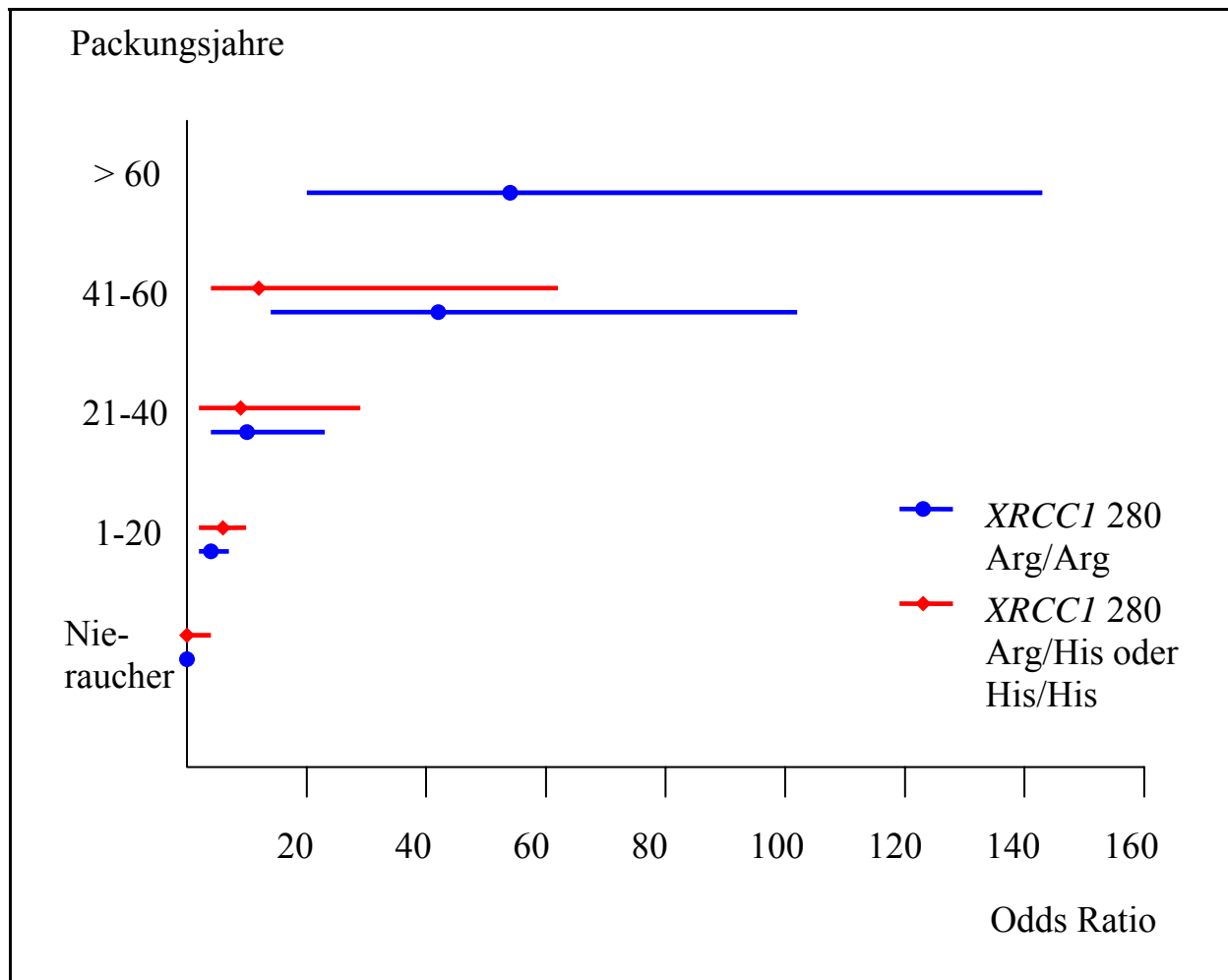


Abbildung 9: Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Rauchkonsum und dem XRCC1 280-Polymorphismus

4.4.3. Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-Gens am Codon 399 in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum

Auch bei der Untersuchung der Polymorphismen im XRCC1-Gen Codon 399 zeigten sich signifikant erhöhte Lungenkrebsrisiken für alle Raucher. Bei Patienten mit homozygotem Wildtyp ist das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, durchweg signifikant erhöht. Es konnten Odds Ratios von OR=4,42 (95%-Konfidenzintervall: 1,69-11,60) für Raucher mit weniger als 20 Packungsjahren bis 56,25 (95%-Konfidenzintervall: 21,39-147,82) für Raucher mit mehr als 60 Packungsjahren nachgewiesen werden. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko war ebenfalls bei Rauchern mit mindestens einem mutierten Allel zu erkennen, das höchste Risiko in dieser Gruppe haben Raucher mit über 60 Packungsjahren bei einer Odds Ratio von 61,87 (95%-Konfidenzintervall: 15,65-244,67). Es konnte kein

signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Lungenkrebsrisiko und einer bestimmten Genvariante gefunden werden (p-Werte zwischen 0,29 und 0,71).

Tabelle 25: Erkrankungsrisiko nach Zigarettenkonsum bei XRCC1 399- Polymorphismen

	wt/wt (n Fälle/ Kontrollen)	OR*	(KI)	wt/mt; mt/mt (n Fälle/ Kontrollen)	OR*	(KI)	p
Nieraucher	16 / 70	1,00		2 / 81	1,53	(0,52-4,50)	0,44
Raucher / Exraucher	177 / 194	13,42	(5,44-33,16)	221 / 275	3,98	(2,53-6,27)	0,44
1-20 Packungsjahre	34 / 97	4,42	(1,69-11,60)	45 / 151	4,30	(1,62-11,40)	0,68
21-40 Packungsjahre	51 / 61	15,65	(5,23-46,79)	72 / 74	17,17	(5,87-50,23)	0,52
41-60 Packungsjahre	44 / 13	62,13	(17,71-218,01)	49 / 24	36,62	(11,29-118,85)	0,32
über 60 Packungsjahre	29 / 5	80,30	(20,02-322,14)	26 / 6	61,87	(15,65-244,67)	0,71
PJ nicht kalkulierbar	19 / 18	3,47	(1,88-6,41)	29 / 20	4,66	(2,57-8,45)	0,42

* OR adjustiert für Alter und Geschlecht

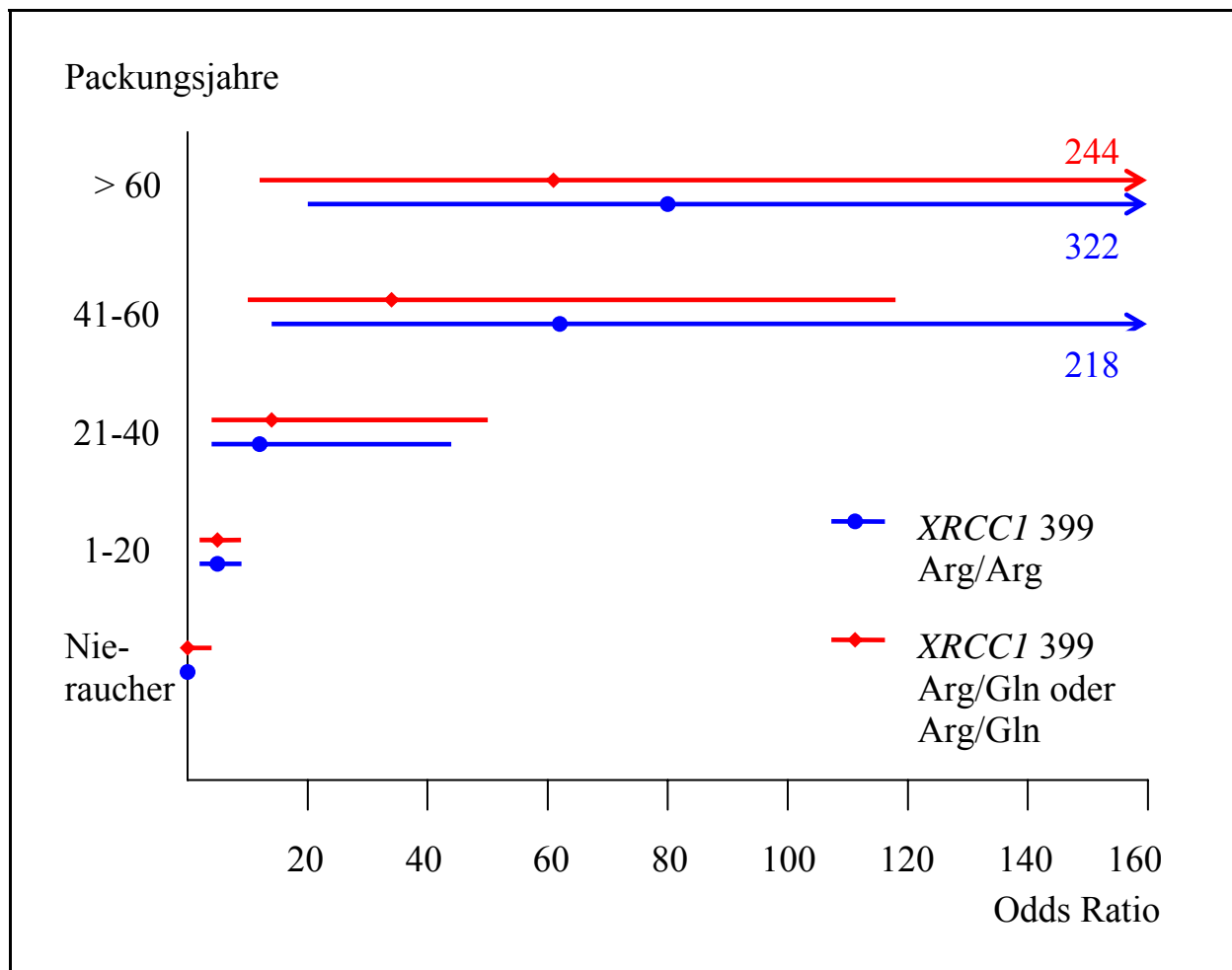


Abbildung 10: Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Rauchkonsum und dem XRCC1 399-Polymorphismus

4.5. Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von kanzerogener Gefahrstoffeinwirkung am Arbeitsplatz

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Lungenkrebs stellen aus arbeitsmedizinischer Sicht die krebserzeugenden Arbeitsstoffe Quarz und Asbest dar. Außerdem sind in diesem Zusammenhang ionisierende α -Strahlung durch Radon und dessen Folgeprodukte bei ehemaligen Arbeitern im Uranbergbau als weitere Risikofaktoren zu nennen. Um einen möglichen Einfluss der Genpolymorphismen auf das Krankheitsgeschehen zu untersuchen, wurden Patienten mit anerkannter Berufskrankheit analysiert. Ein Hauptaugenmerk lag dabei auf dem Risiko nach Einwirkung bekanntermaßen Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe. Es handelte sich um Beschäftigte nach Einwirkung von Asbest, Quarz und ionisierenden Strahlen. Unter dem betrachteten Kollektiv befanden sich n=39 Lungenkrebspatienten mit der Berufskrankheit BK-Nr. 4104 BKV (Lungenkrebs in Verbindung mit Asbeststaublungenerkrankung, mit durch Asbestfaserstaub verursachter Erkrankung der Pleura oder einer Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren), n=7 Lungenkrebspatienten der BK-Nr. 4112 BKV (Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung) und n=40 Lungenkrebspatienten mit einer BK der Nr. 2402 BKV (Erkrankungen durch ionisierende Strahlen). Gleichermäßen wurde das Risiko bei Patienten nach Einwirkung kanzerogener Gefahrstoffe ohne bisheriges Auftreten einer Lungenkrebserkrankung analysiert. Hier fanden sich n=181 Patienten mit der Berufskrankheit BK-Nr. 4103 BKV (Asbeststaublungenerkrankung oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura) und n=144 Patienten mit der Berufskrankheit BK-Nr. 4101 (Quarzstaublungenerkrankung). Um Personen ohne Lungenkrebserkrankung mit relevanter Einwirkung gegenüber ionisierender Strahlen zu definieren, wurde als Kriterium die Beschäftigung im Uranerzbergbau (Wismut) bei gleichzeitigem Vorliegen einer anerkannten Berufskrankheit der BK-Nr. 4101 herangezogen (n=60). Des Weiteren wurden Patienten mit Pleuramesotheliom durch Asbesteinwirkung (BK-Nr. 4105 BKV) untersucht. Das geschätzte Risiko (Odds Ratio) wurde jeweils auf gesunde Kontroll-Personen ohne relevante Einwirkung kanzerogener Arbeitsstoffe bezogen. In jedem Fall erfolgte eine Adjustierung nach Alter, Geschlecht und dem Rauchverhalten in Packungsjahren.

4.5.1. Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des *XRCC1*-Gens im Codon 194 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz

Bei den untersuchten Polymorphismen im *XRCC1*-Gen Codon 194 lag das Lungenkrebsrisiko (Odds Ratio) für die verschiedenen Berufskrankheiten zwischen $OR_{\text{adjustiert}}=0,48$ (BK-Nr. 4101, Wismutbergleute) und $OR_{\text{adjustiert}}=1,83$ (BK-Nr. 4103). Bei Patienten mit röntgenologisch nachweisbarer Silikose (BK-Nr. 4101 einschließlich von Wismutbergleuten) fand sich ein verringertes Risiko mit $OR_{\text{roh}}=0,84$ (95% KI: 0,26– 2,55), bzw. $OR_{\text{roh}}=0,99$ (95% KI: 0,45–2,19). Die rohen Odds Ratios zeigen aber, bedingt durch die höhere Anzahl der älteren Silikosepatienten und die fehlenden Frauen im Uranbergbau sowie durch das unterschiedliche Rauchverhalten gemessen an den Packungsjahren, im Vergleich zu den adjustierten Odds Ratios stark abweichende Werte. So liegen die entsprechenden nach Alter, Geschlecht und Packungsjahren adjustierten Odds Ratios der Silikosepatienten ohne Lungenkrebs bei $OR_{\text{adjustiert}}=0,48$ (95% KI: 0,12-1,92) bzw. $OR_{\text{adjustiert}}=0,50$ (95%KI: 0,19-1,28). Bronchialkarzinompatienten mit Silikose wiesen im Gegensatz zu Silikosepatienten ohne Bronchialkarzinom erhöhte Risikowerte auf mit $OR_{\text{roh}}=1,32$ (95% KI: 0,40–4,11) bzw. $OR_{\text{adjustiert}}=1,01$ (95% KI: 0,27-3,72) für die BK-Nr. 2402 und $OR_{\text{roh}}=1,54$ (95% KI: n.d.) bzw. $OR_{\text{adjustiert}}=1,22$ (95% KI: 0,13-11,34) für die BK-Nr. 4112. Patienten mit Erkrankungen durch Asbestexposition wie Asbestose, Asbestlungenkrebs und Pleuramesotheliom zeigten mit adjustierten Odds Ratios von 1,66 bis 1,83 ein erhöhtes Risiko. Bei Berechnung der rohen Odds Ratio wiesen Asbestosepatienten mit $OR_{\text{roh}}=1,98$ (95% KI: 1,03–3,85) ein signifikant höheres Risiko auf. Aus Tabelle 26 ist ersichtlich, dass im Vergleich zu den gesunden Personen ohne kanzerogene Einwirkung am Arbeitsplatz in den restlichen Fällen das geschätzte Risiko für Personen mit mindestens einem mutierten Allel (wt/mt; mt/mt) nicht signifikant erhöht oder erniedrigt war.

Tabelle 26: Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des XRCCI-Gens im Codon 194 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz

XRCCI 194- Polymorphismen				
	wt/wt	wt/mt; mt/mt	OR¹ (95%- Konfidenzintervall)	rohe OR² (95%- Konfidenzintervall)
Gesunde	166	18		
BK 4103	149	32	1,83 (0,95-3,53)	1,98 (1,03–3,85)
BK 4104	33	6	1,68 (0,55-5,14)	1,68 (0,55–4,93)
BK 4101	130	14	0,50 (0,19-1,28)	0,99 (0,45–2,19)
BK 4112	6	1	1,22 (0,13-11,34)	1,54 (n.d.)
BK 4101, Wismut	55	5	0,48 (0,12-1,92)	0,84 (0,26–2,55)
BK 2402	35	5	1,01 (0,27-3,72)	1,32 (0,40–4,11)
BK 4105	16	3	1,66 (0,43-6,42)	1,73 (0,36–7,21)

¹ adjustiert nach Alter, Geschlecht und Packungsjahren

² Berechnet mit der Software STATCALC Epi-info-version 5

BK 4103: Asbestose

BK 4101: Silikose

BK 4101: Wismut: Silikose bei Wismutarbeitern

BK 4112: Lungenkrebs bei Quarzstaublungen-
erkrankung

BK 4104: Asbestlungenkrebs

BK 4105: Pleuramesotheliom

BK 2404: Schneeberger Lungenkrebs

N= Nieraucher; E/R= Ex-/Raucher

Bekanntermaßen ist das Lungenkrebsrisiko in einem hohen Maß vom Rauchverhalten abhängig. Aus diesem Grund wurde in weiteren Untersuchungen nach Unterschieden zwischen Nierauchern und Personen, die rauchen oder jemals geraucht haben, gesucht. Um synergistische Effekte des Rauchens und der Exposition kanzerogener Gefahrstoffe am Arbeitsplatz in Abhängigkeit von den Genpolymorphismen zu erkennen, wurden die Lungenkrebspatienten differenziert nach ihrem Rauchverhalten betrachtet. Die niedrige Fallzahl an Nierauchern mit anerkannten Berufskrankheiten der Nummern 4104, 4112, 2402 ließen jedoch keine Risikoberechnungen zu (siehe Tabellen 27, 29, 31).

Bei den untersuchten Polymorphismen im XRCCI-Gen Codon 194 lagen die Odds Ratios bei Nierauchern mit mindestens einem mutierten Allel in Abhängigkeit von den anerkannten

Berufskrankheiten zwischen $OR_{\text{adjustiert}}=0,07$ (BK-Nr. 4101, Wismutbergleuten) und $OR_{\text{adjustiert}}=1,61$ (BK-Nr. 4103). Bei den Rauchern beziehungsweise Exrauchern befand sich das ermittelte Risiko zwischen $OR_{\text{adjustiert}}=0,12$ (BK-Nr. 4101, Wismutbergleuten) und $OR_{\text{adjustiert}}=1,11$ (BK-Nr. 4103). Bei ehemaligen Wismutarbeitern mit Silikose, die rauchen oder geraucht haben, war das Risiko mit einer Odds Ratio von $OR_{\text{roh}}=0,50$ (95% KI: 0,11–2,09) vermindert. Die Berechnung der adjustierten Odds Ratio zeigte ein signifikant erniedrigtes Risiko mit $OR_{\text{adjustiert}}=0,12$ (95% KI: 0,02–0,81). Es fanden sich, wie bei den Berechnungen für Nieraucher mit der BK-Nr. 4101, für Raucher/Exraucher mit der BK-Nr. 2402 und für Uranbergbauarbeiter mit Silikose große Unterschiede zwischen den adjustierten und rohen Odds Ratios. Die Abweichungen können auch hier mit der stark unterschiedlichen Alterstruktur, der ungleichmäßigen Geschlechterverteilung und dem Rauchverhalten erklärt werden.

Tabelle 27: Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des XRCC1-Gens im Codon 194 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz differenziert nach dem Rauchverhalten

XRCC1 194 – Polymorphismen				
	wt/wt	wt/mt; mt/mt	OR¹ (95%- Konfidenzintervall)	rohe OR² (95%- Konfidenzintervall)
Gesunde N	43	7		
Gesunde E/R	123	11	0,53 (0,19-1,47)	0,55 (0,18–1,69)
BK 4103 N	26	8	1,61 (0,47-5,59)	1,89 (0,54–6,69)
BK 4103 E/R	123	24	1,11 (0,42-2,92)	1,20(0,45–3,31)
BK 4104 N	1	0	n.d.	n.d.
BK 4104 E/R	32	6	1,00 (0,30-3,39)	1,15 (0,30–4,32)
BK 4101 N	23	4	0,14 (0,02-1,23)	1,07 (0,23–4,69)
BK 4101 E/R	107	10	0,30 (0,09-1,01)	0,57 (0,19–1,80)
BK 4112 N	1	0	n.d.	n.d.
BK 4112 E/R	5	1	0,80 (0,06-10,55)	1,23 (0,00–14,53)
BK 4101, Wismut N	6	1	0,07 (0,00-4,67)	1,02 (n.d.)
BK 4101, Wismut E/R	49	4	0,12 (0,02-0,81)	0,50 (0,11–2,09)
BK 2402 N	0	0	n.d.	n.d.
BK 2402 E/R	35	5	0,45 (0,12-2,00)	0,88 (0,22–3,45)
BK 4105 N	7	1	0,65 (0,06-7,36)	0,88 (n.d.)
BK 4105 E/R	9	2	1,14 (0,19-7,02)	1,37 (0,16-9,32)

¹ adjustiert nach Alter und Geschlecht

² Berechnet mit der Software STATCALC Epi-info-version 5

Legende: siehe Tabelle 26

4.5.2. Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des *XRCC1*-Gens im Codon 280 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz

Das Lungenkrebsrisiko bei Polymorphismen des *XRCC1*-Gens 280 lag für die verschiedenen Berufskrankheiten zwischen $OR_{\text{adjustiert}}=0,74$ (BK-Nr. 4103) und $OR_{\text{adjustiert}}=4,30$ (BK-Nr. 4112). Bei Patienten mit Silikose (BK-Nr. 4101, Wismut und BK-Nr. 4101) und Patienten mit Bronchialkarzinom und gleichzeitiger Quarzstaublungenenerkrankung fand sich ein erhöhtes Risiko mit Odds Ratios zwischen $OR_{\text{adjustiert}}=1,65$ und $OR_{\text{adjustiert}}=4,30$. Auch diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Patienten nach Exposition von ionisierender Strahlung (BK-Nr. 4101, Wismut und BK-Nr. 2404) zeigten erhöhte Risiken ($OR_{\text{adjustiert}}=2,28$ und $OR_{\text{adjustiert}}=1,66$), wobei die rohe Odds Ratio bei der BK-Nr. 2402 nur $OR_{\text{roh}}=1,09$ beträgt. Hier spielt in erster Linie der Einfluss des Rauchverhaltens eine entscheidende Rolle. In keinem der Fälle war das berechnete Risiko für Personen mit mindestens einem mutierten Allel (wt/mt; mt/mt) signifikant erhöht oder erniedrigt. Tabelle 28 zeigt die Übersicht der Lungenkrebsrisiken in Abhängigkeit von den verschiedenen Berufskrankheiten.

*Tabelle 28: Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des *XRCC1*-Gens im Codon 280 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz*

<i>XRCC1</i> 280- Polymorphismen				
	wt/wt	wt/mt; mt/mt	OR¹ (95%- Konfidenzintervall)	rohe OR² (95%- Konfidenzintervall)
Gesunde	167	17		
BK 4103	168	13	0,74 (0,31-1,73)	0,76 (0,34–1,71)
BK 4104	36	3	0,93 (0,23-3,76)	0,82 (0,18–3,19)
BK 4101	127	17	1,65 (0,71-3,83)	1,31 (0,61–2,83)
BK 4112	5	2	4,30 (0,75-24,81)	3,93 (0,48–25,77)
BK 4101, Wismut	50	10	2,28 (0,72-7,22)	1,96 (0,78–4,90)
BK 2402	36	4	1,66 (0,42-6,64)	1,09 (0,29–3,74)
BK 4105	17	2	1,31 (0,27-6,30)	1,16 (0,00–5,92)

¹ adjustiert nach Alter, Geschlecht und Packungsjahren

² Berechnet mit der Software STATCALC Epi-info-version 5

Legende: siehe Tabelle 26

Nach Unterteilung der einzelnen Erkrankungsgruppen anhand ihres Rauchverhaltens in Nieraucher beziehungsweise Ex-/Raucher konnten für die Nieraucher Odds Ratios von $OR_{\text{adjustiert}}=3,07$ (BK-Nr. 4101) bis $OR_{\text{adjustiert}}=5,48$ (BK-Nr. 4103) gefunden werden, siehe Tabelle 29. Unter den Ex-/Rauchern lag das Risiko von $OR_{\text{adjustiert}}=1,08$ (BK-Nr. 4103) bis $OR_{\text{adjustiert}}=11,89$ (BK-Nr. 4112). Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Auch hier zeigten sich, aufgrund der ungleichmäßigen Altersverteilung, zwischen den adjustierten und rohen Odds Ratios für Silikosepatienten und Arbeiter im Uranbergbau große Unterschiede.

Tabelle 29: Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des XRCC1-Gens im Codon 280 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz differenziert nach dem Rauchverhalten

XRCC1 280 – Polymorphismen				
	wt/wt	wt/mt; mt/mt	OR¹ (95%- Konfidenzintervall)	rohe OR² (95%- Konfidenzintervall)
Gesunde N	48	2		
Gesunde E/R	119	15	3,12 (0,69-14,22)	3,03 (0,62–19,94)
BK 4103 N	29	5	5,48 (0,87-34,53)	4,14 (0,65–33,23)
BK 4103 E/R	139	8	1,08 (0,20-5,76)	1,38 (0,26–9,78)
BK 4104 N	0	1	n.d.	
BK 4104 E/R	36	2	1,52 (0,20-11,61)	1,33 (0,13–14,10)
BK 4101 N	25	2	3,07 (0,32-29,70)	1,92 (0,18–20,66)
BK 4101 E/R	102	15	3,37 (0,67-17,04)	3,53 (0,73–23,31)
BK 4112 N	1	0	n.d.	n.d.
BK 4112 E/R	4	2	11,89 (1,27-111,29)	12,00 (0,88–183,99)
BK 4101, Wismut N	6	1	5,37 (0,29-100,18)	4,00 (0,00–74,08)
BK 4101, Wismut E/R	44	9	3,50 (0,40-30,57)	4,91 (0,91–34,94)
BK 2402 N	0	0	n.d.	n.d.
BK 2402 E/R	36	4	2,66 (0,43-16,53)	2,67 (0,39–22,37)
BK 4105 N	7	1	3,03 (0,24-39,13)	3,43 (0,0-61,02)
BK 4105 E/R	10	1	2,54 (0,21-31,35)	2,40 (0,0-39,88)

¹ adjustiert nach Alter und Geschlecht

² Berechnet mit der Software STATCALC Epi-info-version 5

Legende: siehe Tabelle 26

4.5.3. Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des *XRCC1*-Gens im Codon 399 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz

Für Polymorphismen des *XRCC1*-Gens im Codon 399 lag das Risiko für die verschiedenen Berufskrankheiten bei Patienten mit mindestens einem mutierten Allel zwischen $OR_{\text{adjustiert}}=0,53$ (BK-Nr. 4105) und $OR_{\text{adjustiert}}=4,20$ (BK-Nr. 4112). Bei Patienten mit Lungenkrebserkrankungen (BK-Nr. 4104, BK-Nr. 4112 und BK-Nr. 2402) war das Risiko für Patienten mit strahlenbedingtem ($OR_{\text{adjustiert}}=0,65$) und asbestverursachtem ($OR_{\text{adjustiert}}=0,76$) Bronchialkarzinom verringert. Auch hier zeigte die rohe Odds Ratio bei der BK-Nr. 2402 mit $OR_{\text{roh}}=1,06$ stark abweichende Werte von der adjustierten Odds Ratio ($OR_{\text{adjustiert}}=0,65$). Dies ist vor allem durch den unterschiedlichen Rauchkonsum bedingt. Lungenkrebspatienten mit Quarzstaublungerkrankung (BK-Nr. 4112) wiesen innerhalb der Gruppe von Patienten mit Bronchialkarzinom mit einer adjustierten Odds Ratio von 4,20 ein erhöhtes Risiko auf. Bei Patienten ohne Krebserkrankungen zeigte sich ein annähernd unverändertes Risiko, bei Asbestosepatienten (BK-Nr. 4103) lag es bei $OR_{\text{adjustiert}}=1,00$, Patienten mit Silikose (BK-Nr. 4101) zeigten eine Odds Ratio von $OR_{\text{adjustiert}}=1,03$ und Patienten mit Silikose und Einwirkung ionisierender Strahlen im Uranbergbau eine Odds Ratio von $OR_{\text{adjustiert}}=0,92$. Auch hier konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Tabelle 30: Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des XRCC1-Gens im Codon 399 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz

XRCC1 399- Polymorphismen				
	wt/wt	wt/mt; mt/mt	OR¹ (95%- Konfidenzintervall)	rohe OR² (95%- Konfidenzintervall)
Gesunde	76	108		
BK 4103	74	107	1,00 (0,63-1,57)	1,02 (0,66–1,58)
BK 4104	20	19	0,76 (0,35-1,67)	0,67 (0,32–1,41)
BK 4101	61	83	1,03 (0,60-1,75)	0,96 (0,60–1,53)
BK 4112	1	6	4,20 (0,49-36,13)	4,22 (0,49–94,96)
BK 4101, Wismut	25	35	0,92 (0,41-2,05)	0,99 (0,52–1,86)
BK 2402	16	24	0,65 (0,27-1,57)	1,06 (0,50–2,25)
BK 4105	10	9	0,53 (0,19-1,42)	0,63 (0,22–1,79)

¹ adjustiert nach Alter, Geschlecht und Packungsjahren

² Berechnet mit der Software STATCALC Epi-info-version 5

Legende: siehe Tabelle 26

Nach Unterteilung der einzelnen Erkrankungsgruppen anhand ihres Rauchverhaltens konnten für die Nieraucher Odds Ratios von $OR_{\text{adjustiert}}=0,80$ (BK-Nr. 4103) bis $OR_{\text{adjustiert}}=1,40$ (BK-Nr. 4101) berechnet werden. Bei den Rauchern beziehungsweise Exrauchern lag das Risiko zwischen $OR_{\text{adjustiert}}=0,72$ (BK-Nr. 4104) und $OR_{\text{adjustiert}}=3,57$ (BK-Nr. 4112). Die rohe Odds Ratio für Nieraucher im Uranbergbau war mit $OR_{\text{roh}}=1,96$ im Vergleich zu der adjustierten Odds Ratio mit $OR_{\text{adjustiert}}=0,92$ stark erhöht. Der Hauptgrund dafür war das höhere Lebensalter bei einem Großteil der Wismutarbeiter. Auch hier waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Erkrankungs- und Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von Polymorphismen des XRCC1-Gens im Codon 399 bei verschiedenen Berufskrankheiten nach Einwirkung Lungenkrebs erzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz differenziert nach dem Rauchverhalten

XRCC1 399 – Polymorphismen				
	wt/wt	wt/mt; mt/mt	OR¹ (95%- Konfidenzintervall)	rohe OR² (95%- Konfidenzintervall)
Gesunde N	22	28		
Gesunde E/R	54	80	1,15 (0,59-2,22)	1,16 (0,57–2,36)
BK 4103 N	14	20	0,80 (0,30-2,10)	1,12 (0,42–2,98)
BK 4103 E/R	60	87	1,10 (0,56-2,18)	1,14 (0,57–2,29)
BK 4104 N	0	1	n.d.	n.d.
BK 4104 E/R	20	18	0,72 (0,31-1,69)	0,71 (0,28–1,80)
BK 4101 N	10	17	1,40 (0,45-4,35)	1,34 (0,46–3,90)
BK 4101 E/R	51	66	0,95 (0,44-2,06)	1,02 (0,49–2,09)
BK 4112 N	0	1	n.d.	n.d.
BK 4112 E/R	1	5	3,57 (0,38-33,67)	3,39 (0,39–95,6)
BK 4101, Wismut N	2	5	0,92 (0,12-6,80)	1,96 (0,29-16,33)
BK 4101, Wismut E/R	23	30	0,96 (0,32-2,88)	1,02 (0,44–2,40)
BK 2402 N	0	0	n.d.	n.d.
BK 2402 E/R	16	24	0,87 (0,35-2,21)	1,18 (0,47–2,99)
BK 4105 N	5	3	0,40 (0,08-2,00)	0,47 (0,08-2,64)
BK 4105 E/R	5	6	0,83 (0,21-3,23)	0,94 (0,21-4,20)

¹ adjustiert nach Alter und Geschlecht

² Berechnet mit der Software STATCALC Epi-info-version 5

Legende: siehe Tabelle 26

4.6. Zusammenfassende Beurteilung

Bei der Auswertung der gesammelten Ergebnisse konnte in Bezug auf das Bronchialkarzinomrisiko nach Einwirkung von Lungenkrebs erzeugenden Gefahrstoffen kein zielgerichteter signifikanter Einfluss der Polymorphismen der XRCC1-Gene nachgewiesen werden. Die Untersuchungen zeigen, dass dies auch bei Berücksichtigung des unterschiedlichen Rauchverhaltens der Patienten gilt. Die Unterschiede zwischen roher und adjustierter Odds Ratio sind auf die stark unterschiedliche Alterstruktur der Gruppen, die ungleichmäßige Geschlechterverteilung und das unterschiedliche Rauchverhalten der

Patientengruppen zurückzuführen. Ein Einfluss der untersuchten Polymorphismen bei Ko-Exposition genotoxisch kanzerogener Gefahrstoffe und Tabakrauchen konnte nicht abgeleitet werden.

5. Diskussion

Die für die kommenden Jahre vorhergesagte steigende Inzidenz von Lungenkrebserkrankungen stellt weiter wachsende Anforderungen an die präventiven Maßnahmen für alle Personen, die kanzerogenen Stoffen zum Beispiel am Arbeitsplatz ausgesetzt sind. Hauptaugenmerk sollte auch weiterhin auf der Primärprävention liegen, dass heißt, die direkte Exposition mit definierten Kanzerogenen so weit wie möglich zu verhindern. Als aktuelles Beispiel sei hier das generelle Asbestverbot im Jahre 1993 genannt. Es müssen weiterhin strenge Arbeitsschutzrichtlinien geschaffen und durchgesetzt werden. Aber auch dem Umgang mit kanzerogenen Stoffen, zum Beispiel in Form von Genussmitteln, muss ein hoher Stellenwert eingeräumt werden. Hier steht nach wie vor das Rauchen an vorderster Stelle. Maßnahmen, wie das seit dem 1. August 2005 geltende gesetzliche Rauchverbot an Hessens Schulen [29] müssen Publik gemacht und auf den gesamtdeutschen Raum erweitert werden. Wie aus verschiedensten Veröffentlichungen zu entnehmen ist, rauchen mittlerweile in Deutschland 48% der 20–25-jährigen Männer und 40% der gleichaltrigen Frauen [6]. Legt man dem Auftreten von Lungenkrebserkrankungen eine Latenzzeit von bis zu 60 Jahren zu Grunde [63], muss auch die Sekundärprävention weiter intensiviert werden. Als wichtig erscheinen in diesem Zusammenhang vor allem Maßnahmen zur Früherkennung von malignen Erkrankungen. Voraussetzungen für effektive Screening-Untersuchungen bei durch Exposition mit humankanzerogenen Stoffen gefährdeten Personengruppen sind [30]:

- die Eingrenzung von Hochrisikogruppen
- ein diagnostizierbares präklinisches Stadium der Tumorerkrankungen
- eine valide Methode zur Früherkennung der effektiven Therapie zugänglicher Tumorstadien
- ein akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis

Die Prognose über den Verlauf der Lungenkrebserkrankung ist wesentlich vom Tumorstadium und damit von der Effektivität der Früherkennungsmaßnahmen abhängig. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei kleinzelligem Lungenkrebs im Stadium I bei etwa 60 %,

im Stadium IV hingegen nur bei etwa 5%. Die genetische Prädisposition kann in Zukunft ein wichtiger Marker zur Eingrenzung von Risikogruppen sein. Voraussetzungen sind hierbei moderne Untersuchungsmethoden zur Identifikation von bestimmten Genen oder Gensequenzen und ihr Einfluss auf eine mögliche Krebserkrankung.

Dem menschlichen Organismus stehen verschiedene komplexe Abwehrmechanismen zur Verfügung. Hierzu zählen unter anderem bestimmte DNS- Reparaturmechanismen, Fähigkeiten zur Hemmung der Zellteilungsgeschwindigkeit und fremdstoffmetabolisierende Enzyme. Die vorliegende Arbeit befasst sich in erster Linie mit dem Einzelstrangbrüche reparierenden *XRCCI*- Reparatursystem und dessen Einfluss auf die Entstehung von Bronchialkarzinomen. Die Voraussetzungen zur Durchführung von Screening-Untersuchungen auf genetisch bedingte Erkrankungen werden dank moderner Methoden immer besser. So konnte in dieser Arbeit eine neue Methode etabliert werden, die mit Hilfe der Real-time PCR im Vergleich zu konventionellen PCR-Methoden deutlich schnellere Genanalysen der *XRCCI*-Gene in den Codons 194, 280 und 399 ermöglicht.

5.1. Allelfrequenzen des *XRCCI* im internationalen Vergleich

Die Häufigkeit genetischer Polymorphismen ist abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit einer Population (siehe Tabelle 32). So ist die Häufigkeit des varianten Allels des Codons 194 bei Asiaten mit einer Allelfrequenz von durchschnittlich 31,2% (95% KI: 29,6-32,8) signifikant höher als bei Kaukasiern (6,6%; 95%-KI: 5,9-7,4) und Afrikanern (7,3%; 95% KI: 5,7-9,2). Das variante Allel im Codon 399 kommt bei Afrikanern mit 15,5% (95% KI: 13,5-17,7) seltener vor als bei Kaukasiern (34,7%; 95% KI: 33,8-35,6) und Asiaten (26,5%; 95% KI: 25,6-27,4) [32].

Tabelle 32: Allelfrequenzen des varianten Allels bei Kontrollpersonen modifiziert und ergänzt nach Hu et al. 2005 [32]

Autor (Jahr)	Ethnische Herkunft	Kontrollpersonen	<i>XRCCI</i> Codon 194 Arg/Trp	<i>XRCCI</i> Codon 280 Arg/His	<i>XRCCI</i> Codon 399 Arg/Gln
Eigenes Kollektiv	Deutschland	622	0,065	0,048	0,350
Lunn (1999) [40]	Chinesen	120	0,267	-	-
	Kaukasier	169	0,059	-	0,370
Sturgis (1999) [78]	Amerika	424	0,072	-	0,341
Abdel-Rahmann (2000) [1]	Ägypten	48	0,052	-	0,135
Shen (2000) [69]	China	166	0,346	-	0,256
Winsey (2000) [82]	England	211	0,085	-	0,365
Butkiewicz (2001) [7]	Polen	96	0,05	0,05	0,35
David-Beabes (2001) [13]	Afrikaner	243	0,082	-	0,181
	Europäer	461	0,059	-	0,361
Divine (2001) Adeno-Ca. [15]	Europäer	71	-	-	0,296
	Spanier	72	-	-	0,347
Duell (2001) [18]	Europäer	221	0,075	-	-
		381	-	-	0,362
	Afrikaner	160	0,063	-	-
		266	-	-	0,135
Lee (2001) [37]	China	264	0,299	0,102	0,295
Matullo (2001) [43]	Italien	84	-	-	0,387
Duell (2002) [19]	Europäer	832	-	-	0,319
	Asiaten	51	-	-	0,265
	Afrikaner	36	-	-	0,153
Hu J. (2001) [31]	Amerika	135	0,074	-	0,33
Ratnasinghe (2001) [58]	China	210	0,348	0,077	0,245
Stern (2001) [77]	Europäer	197	0,086	-	0,365
		195	-	0,044	-
	Afrikaner	13	0,115	0,000	0,154

Autor (Jahr)	Ethnische Herkunft	Kontroll- personen	<i>XRCCI</i> Codon 194 Arg/Trp	<i>XRCCI</i> Codon 280 Arg/His	<i>XRCCI</i> Codon 399 Arg/Gln
Chen (2002) [11]	China	102	0,245	-	-
		99	-	-	0,273
Hamajima (2002) [25]	Japan	241	-	-	0,299
Kim (2002) [35]	Korea	205	0,341	-	0,315
Lee (2002) [38]	Korea	172	0,331	0,102	0,253
Nelson (2002) [51]	England	431	-	-	0,379
Olshan (2002) [53]	Amerika	161	0,081	-	0,360
Park (2002) [56]	Korea	135	-	-	0,222
Seedhouse (2002) [66]	England	87	0,063	-	-
		178	-	-	0,478
van Gils (2002) [80]	Amerika	182	0,088	0,049	0,363
Wong (2002) [85]	Taiwan	333	-	-	0,26
Xing (2002) [86]	China	524	0,288	-	0,281
Cho (2003) [12]	China	283	-	0,14 Fukien 0,03 Hakka 0,11 Cantonesen, Han	0,27 Fukien 0,31 Hakka 0,26 Cantonesen, Han
Han (2003) [26]	Amerika	1.369	0,066	-	-
		1.337	-	-	0,362
Misra (2003) [48]	Finnland	302	-	0,0695	-
		313	-	-	0,30
Moullan (2003) [49]	Frankreich	312	0,069	0,046	0,359
Shen (2003) [71]	Italien	214	-	-	0,341
Shu (2003) [73]	China	1.182	-	-	0,273
Smith (2003) [74]	Amerika	266	0,047	-	-
		267	-	-	0,339
Spitz (2003) [75]	Amerika	524	0,07	-	0,3769
Varzim (2003) [81]	Portugal	178	0,051	-	0,326
Yu (2003) [88]	China	389	-	-	0,256
Zhou (2003) [91]	Amerika	1240	-	-	0,335

Autor (Jahr)	Ethnische Herkunft	Kontroll- personen	<i>XRCCI</i> Codon 194 Arg/Trp	<i>XRCCI</i> Codon 280 Arg/His	<i>XRCCI</i> Codon 399 Arg/Gln
Figueiredo (2004) [20]	Canada	402	-	-	0,372
Försti (2004) [22]	Finnland	298	0,027	-	0,320
Hao (2004) [27]	China	480	-	0,104	-
Harms (2004) [28]	Amerika	119	-	-	0,298
Matsuo (2004) [42]	Japan	500	-	-	0,243
Popanda (2004) [57]	Deutschland	460	-	-	0,387
Sanyal (2004) [62]	Schweden	246	-	-	0,317
Andrew (2006) [3]	Amerika	512	0,066	-	-
		538	-	-	0,3708
Cao (2006) [9]	China	495	0,31	-	-
	(Cantonesen)	501	-	-	0,26
Matullo (2006) [44]	Europa	1094	0,07	-	0,34
Zienolddiny (2006) [93]	Norwegen	405	0,048	-	-
		377	-	0,03978	-
		391	-	-	0,37595

5.1.1. Die Genotypverteilung des *XRCCI*-Gens Codon 194 in der internationalen Literatur

Die in den vorliegenden Untersuchungen gefundene Genotypverteilung des *XRCCI* Codon 194 liegt im Bereich, der in der internationalen Literatur beschrieben wurde. In Tabelle 33 sind die Angaben zur Genotypverteilung in der internationalen Literatur zusammengestellt. Unter den Kontrollpersonen liegt die Genotypfrequenz des homozygoten Wildtyps in unseren Untersuchungen mit 87,5% innerhalb des Häufigkeitsbereichs anderer veröffentlichter Daten, die Frequenzen von 40% (Ratnasingh et al. 2001 [58]) bis 90,9% (Zienolddiny et al. 2006 [93]) angeben. Die Kontrollpersonen wurden in diesen Studien aus krebsfreien Patienten rekrutiert, in der Studie von Chen et al. [11] bestand die Kontrollgruppe jedoch aus gesunden Personen. Auch die Häufigkeit der homozygoten Genvariante in unseren Ergebnissen ist mit 0,5% im Rahmen anderer Studien, deren Angaben von 0% (Sturgis et al. 1999 [78]) bis 10% (Ratnasingh et al. 2001 [58]) reichen. Unter den Bronchialkarzinompatienten liegt die Frequenz für den homozygoten Wildtyp (wt/wt) mit 87,2 % ebenfalls im Bereich der Daten der anderen Studiengruppen mit 46,6 % (Chen et al. 2002 [11]) bis 92,0 % (Zienolddiny et al. 2006 [93]). Die Häufigkeit des homozygot mutierten Allels in dieser Gruppe liegt zwischen 0,3 % (Zienolddiny et al. 2006 [93]) und 10,7% (Chen et al. 2002 [11]). Auch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit liegt mit 0,9% innerhalb dieses Bereichs.

Eine ähnliche Verteilung der Genotypen des *XRCCI*-Gens findet sich in internationalen Fall-Kontroll-Studien mit Krebserkrankungen der Harnblase, des Blutes, der Brust, der Speiseröhre und des Magens. Bei Hao et al. (2004) [27] und Lee et al. (2002) [38] liegen die Häufigkeiten für den homozygoten Wildtyp sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den Krebspatienten mit 41,9%-52,1% im unteren Bereich. Beide Untersuchungen wurden jedoch mit asiatischen Patienten durchgeführt, bei denen das variante Gen, wie oben beschrieben, signifikant häufiger vorkommt als bei Kaukasiern.

Tabelle 33: Genotypverteilung des XRCC1 194 in internationalen Studien

Autor (Jahr)	Anzahl Patienten / Kontrollen	Patienten (%)			Kontrollen (%)		
		wt/wt	wt/mt	mt/mt	wt/wt	wt/mt	mt/mt
XRCC1 194							
Fall-Kontroll-Studien mit Lungenkrebspatienten							
Eigenes Kollektiv	446/622	87,2	11,9	0,9	87,5	12,0	0,5
Sturgis (1999) [78]	203/424	88,7	10,8	0,5	85,6	14,4	0
Ratnasingh (2001) [58]	108/210	48	44	8	40	50	10
Chen (2002) [11]	103/102	46,6	42,7	10,7	55,9	39,2	4,9
Matullo (2006) [44]	116/1094	84,5	13,8	1,7	86,9	12,9	0,2
Zienolddiny (2006) ^a [93]	336/405	92,0	7,7	0,3	90,9	8,6	0,5
De Ruyck (2007) [14]	110/110	91,8	7,3	0,9	84,5	15,5	0
Fall-Kontroll-Studien mit Harnblasenkrebspatienten							
Stern (2001) ^b [77]	213/197	88	12	0	83	17	0
Stern (2001) ^c [77]	19/13	95	5	0	77	23	0
Andrew (2006) [3]	299/512	89,3	9,7	1,0	87,5	11,7	0,78
Matullo (2006) [44]	131/1094	87,1	12,9	0,0	86,9	12,9	0,2
Figuerola (2007) [21]	1096/1022	88	11	1	89	11	0,1
Sak (2007) [61]	535/562	89,0	10,4	0,6	88,6	10,9	0,5
Fall-Kontroll-Studien mit Leukämiepatienten							
Seedhouse (2002) [66]	112/87	89,3	10,7	0,0	89,7	8,6	2,3
Matullo (2006) [44]	179/1094	85,8	13,6	0,6	86,9	12,9	0,2
Fall-Kontroll-Studien mit Brustkrebspatienten							
Duell (2001) [18]	233/221	89,7	10,3	0,0	86,0	13,1	0,9
Kim (2002) [35]	205/205	42,9	45,9	11,2	44,9	41,9	13,2
Han (2003) [26]	998/1369	89,2	10,5	0,3	86,9	12,9	0,2
Moullan (2003) [49]	254/312	86,2	13,4	0,4	86,5	13,2	0,3
Smith (2003) [74]	246/266	85,8	12,6	1,6	91,0	8,6	0,4

Autor (Jahr)	Anzahl Patienten / Kontrollen	Patienten (%)			Kontrollen (%)		
		wt/wt	wt/mt	mt/mt	wt/wt	wt/mt	mt/mt
<i>XRCCI 194</i>							
Försti (2004) [22]	223/298	93,3	6,7	0,0	94,6	5,4	0,0
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Ösophaguskarzinompatienten</i>							
Hao (2004) [27]	411/478	50,4	39,4	10,2	48,3	43,7	8,0
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Magenkarzinompatienten</i>							
Lee (2002) [38]	190/172	52,1	39,5	8,4	41,9	50,0	8,1

^a nur Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

^b Europäer

^c Afrikaner

5.1.2. Die Genotypverteilung des *XRCCI*-Gens Codon 280 in der internationalen Literatur

Die Genotypverteilung des *XRCCI*-Gens 280 ist in der vorliegenden Studie bei den Kontrollpersonen mit homozygoter Wildtypausprägung (wt/wt) mit 90,4% mit den internationalen Veröffentlichungen vergleichbar. Dort liegt die homozygote Wildtypausprägung unter den krebsfreien Patienten zwischen 85% (Ratnasingh et al. 2001 [58]) und 92,8% (Zienolddiny et al. 2006 [93]). Die homozygot mutierte Variante wird in dieser Gruppe mit einem Wert von 0% bis 0,8% (Zienolddiny et al. 2006 [93]) angegeben. Bei den Lungenkrebspatienten liegt die Häufigkeit für den homozygoten Wildtyp in unserer Studie mit 90,6% innerhalb der Vergleichsstudien von 78% (Ratnasingh et al. 2001 [58]) bis 96,3% (De Ruyck et al. 2007 [14]). Die Frequenz der homozygoten Mutation von 0,4% ist mit den internationalen Untersuchungen vergleichbar, dort sind Werte von 0% (De Ruyck et al. 2007 [14]) bis 3% (Ratnasingh et al. 2001 [58]) beschrieben.

Auch in Fall-Kontroll-Studien mit Krebserkrankungen der Harnblase, der Brust, des Nasenrachenraumes, der Speiseröhre und des Magens ist der variante Genotyp des Codons 280 eher selten. Die Häufigkeit des homozygoten Wildtyps liegt bei den Kontrollpersonen und den Krebspatienten zwischen 73,2% und 100%, die des homozygot varianten Genotyps zwischen 0% und 1%.

Tabelle 34: Genotypverteilung des XRCC1 280 in internationalen Studien

Autor (Jahr)	Anzahl Patienten / Kontrollen	Patienten (%)			Kontrollen (%)		
		wt/wt	wt/mt	mt/mt	wt/wt	wt/mt	mt/mt
<i>XRCC1 280</i>							
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Lungenkrebspatienten</i>							
Eigenes Kollektiv	446/622	90,6	9,0	0,4	90,4	9,6	0
Ratnasingh (2001) [58]	106/209	78	19	3	85	15	0
Misra (2003) [48]	309/302	84	15	1	86	14	0
Zienolddiny (2006) ^a [93]	329/377	90,0	9,4	0,6	92,8	6,4	0,8
De Ruyck (2007) [14]	109/110	96,3	3,7	0	87,3	12,7	0
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Harnblasenkrebspatienten</i>							
Stern (2001) ^b [77]	214/195	92	8	0	92	7	1
Stern (2001) ^c [77]	19/13	89	11	0	100	0	0
Figueroa (2007) [21]	1081/1016	88,3	11,3	0,4	90	10	0,4
Sak (2007) [61]	513/560	88,9	10,5	0,6	92,1	7,3	0,6
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Brustkrebspatienten</i>							
Moullan (2003) [49]	254/312	84,2	15,4	0,4	90,7	9,3	0,0
Metsola (2005) [45]	480/479	83,1	16,3	0,6	84,8	14,6	0,6
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Krebspatienten des Nasopharynx</i>							
Cho (2003) [12]	332/283	82,8	16,6	0,6	76,0	23,3	0,7
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Ösophaguskarzinompatienten</i>							
Hao (2004) [27]	415/480	83,1	16,2	0,7	79,6	20,0	0,4
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Magenkarzinompatienten</i>							
Lee (2002) [38]	190/172	73,2	25,3	1,6	79,7	20,3	0

^a nur Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

^b Europäer

^c Afrikaner

5.1.3. Die Genotypverteilung des *XRCC1*-Gens Codon 399 in der internationalen Literatur

Für die Genotypverteilung des *XRCC1*-Gens Codon 399 liegen die meisten internationalen Untersuchungsergebnisse vor. Unter den Kontrollpersonen in der vorliegenden Arbeit ist die Frequenz für den homozygoten Wildtyp mit 42,4% im Rahmen der anderen Studien, die Frequenzen von 37% (Popanda et al. 2004 [57]) bis 60% (Park et al. 2002 [56]) unter den krebsfreien Patienten angeben. In unserer Arbeit liegt die Häufigkeit für die homozygot mutierte Variante in dieser Gruppe mit 12,6% innerhalb der internationalen Angaben von 4,4% (Park et al. 2002 [56]) und 15% (Popanda et al. 2004 [57]). Auch bei den Genotypfrequenzen der Lungenkrebspatienten liegen die eigenen Daten mit 44,6% für den homozygoten Wildtyp im Bereich derer anderer Studien. Die Häufigkeit der homozygot mutierten Variante ist mit 11,0% in der vorliegenden Studie im Rahmen der internationalen Veröffentlichungen, deren Angaben von 4,9% (Chen et al. 2002 [11]) bis 16,5% (De Ruyck et al. 2007 [14]) reichen.

In mehreren Fall-Kontroll-Studien mit Krebserkrankungen der Harnblase, des Blutes, der Brust, des Nasenrachenraumes, der Speiseröhre und des Magens ist eine ähnliche Genotypverteilung des Codons 399 zu finden. Die Frequenz des homozygoten Wildtyps liegt bei den Kontrollpersonen und den Krebspatienten zwischen 38,6% und 54,3%, die des homozygot varianten Genotyps zwischen 6,3% und 16,6%. Auffallend abweichende Werte der Genotypverteilung fanden sich in den Untersuchungen bei Afrikanern von Stern et al. 2001 [77]. Dort war der homozygot variante Genotyp mit 0% seltener als in den anderen Studien. Das kann zum einen daran liegen, dass das variante Allel, wie oben beschrieben, bei Afrikanern generell seltener als bei Kaukasiern und Asiaten vorkommt, zum anderen ist das von Stern et al. untersuchte Studienkollektiv mit insgesamt 32 Personen sehr klein. Eine deutliche Abweichung der Genotypverteilung fand sich auch bei Seedhouse et al. 2002 [66]. Dort trat das homozygot mutante Allel mit 26,4% unter den Kontrollpersonen und 18% unter den Leukämiepatienten häufiger auf. Der homozygote Wildtyp war mit 30,9% bei den Kontrollpersonen im Vergleich seltener als in den oben genannten Studien.

Tabelle 35: Genotypverteilung des XRCC1 399 in internationalen Studien

Autor (Jahr)	Anzahl Patienten / Kontrollen	Patienten (%)			Kontrollen (%)		
<i>XRCCI 399</i>		wt/wt	wt/mt	mt/mt	wt/wt	wt/mt	mt/mt
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Lungenkrebspatienten</i>							
Eigenes Kollektiv	446/622	44,6	44,4	11,0	42,4	45,0	12,6
Sturgis (1999) [78]	203/424	46,3	37,9	15,8	42,7	46,5	10,8
Ratnasingh (2001) [58]	107/208	55	37	7	54	37	5
Chen (2002) [11]	103/99	53,4	41,7	4,9	52,5	40,4	7,1
Park (2002) [56]	192/135	52,1	39,1	8,8	60,0	35,6	4,4
Misra (2003) [48]	315/313	48	44	8	49	42	9
Zhou (2003) [91]	1091/1240	42,8	42,9	14,3	44,5	44,0	11,5
Harms (2004) [28]	110/119	54	38	8	47	46	7
Ito (2004) [34]	178/448	55,0	37,1	7,9	56,5	37,7	5,8
Popanda (2004) [57]	463/460	40	46	14	37	48	15
Zhang (2005) [90]	1000/1000	53,5	36,3	10,2	53,1	38,0	8,9
Matullo (2006) [44]	116/1094	44,0	50,0	6,0	44,2	44,1	11,7
Zienolddiny (2006) ^a [93]	331/391	39,0	51,6	9,4	38,6	47,6	13,8
De Ruyck (2007) [14]	109/109	34,9	84,6	16,5	42,2	45,9	11,9
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Harnblasenkrebspatienten</i>							
Stern (2001) ^b [77]	214/197	40	50	10	40	47	13
Stern (2001) ^c [77]	19/13	47	53	0	69	31	0
Sanyal (2003) [62]	311/246	40	50	10	46	45	9
Shen (2003) [71]	201/214	46	43	11	43	46	11
Andrew (2006) [3]	306/538	38,6	50,7	10,8	41,8	42,2	16,0
Matullo (2006) [44]	131/1094	43,6	42,7	13,7	44,2	44,1	11,7
Figueroa (2007) [21]	1061/996	41	47	13	43	45	11
Sak (2007) [61]	532/560	41,0	46,6	12,4	40,4	46,2	13,4
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Leukämiepatienten</i>							
Seedhouse (2002) [66]	133/178	39,1	42,9	18,0	30,9	42,7	26,4
Matullo (2006) [44]	179/1094	39,6	43,8	16,6	44,2	44,1	11,7

Autor (Jahr)	Anzahl Patienten / Kontrollen	Patienten (%)			Kontrollen (%)		
<i>XRCC1 399</i>		wt/wt	wt/mt	mt/mt	wt/wt	wt/mt	mt/mt
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Brustkrebspatienten</i>							
Duell (2001) [18]	386/381	42	45	13	43	41	16
Kim (2002) [35]	205/205	44,9	38,5	16,6	43,9	49,3	6,8
Han (2003) [26]	986/1337	39,7	46,6	13,7	40,7	46,1	13,2
Moullan (2003) [49]	254/312	42,9	44,5	12,6	40,7	46,8	12,5
Shu (2003) [73]	1088/1182	51,6	40,6	7,8	51,6	42,1	6,3
Smith (2003) [74]	251/267	39,4	48,6	12,0	43,1	46,1	10,8
Figueiredo (2004) [20]	402/402	41,8	44,5	13,7	39,8	46,0	14,2
Försti (2004) [22]	223/298	44,8	46,2	9,0	46,3	43,3	10,4
Metsola (2005) [45]	479/478	49,5	40,9	9,6	53,6	38,7	7,7
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Krebspatienten des Nasopharynx</i>							
Cho (2003) [12]	334/282	52,1	38,3	9,6	54,0	38,7	7,5
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Ösophaguskarzinompatienten</i>							
Hao (2004) [27]	411/479	54,3	37,4	8,3	52,0	41,1	6,9
<i>Fall-Kontroll-Studien mit Magenkarzinompatienten</i>							
Lee (2002) [38]	190/172	57,9	37,4	4,7	54,7	40,1	5,2

^a nur Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

^b Europäer

^c Afrikaner

5.1.4. Die mit Polymorphismen des *XRCCI*-Gens 194 assoziierten Erkrankungsrisiken an Bronchialkarzinom

In vielen Studien wurde untersucht, ob Polymorphismen der *XRCCI*-Gene mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Lungenkrebsrisiko assoziiert sind. Das Erkrankungsrisiko bei mindestens einem varianten Allel (wt/mt oder mt/mt) des *XRCCI*-194 wurde in den folgenden Fall-Kontroll-Studien anhand der Odds Ratio geschätzt. Ein erhöhtes Risiko mit OR=1,65 (95% KI: 0,48-5,64) zeigte sich in den Untersuchungen von Chen et al. [11] bei chinesischen Patienten und als auch bei den Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit (OR=1,03; 95%

KI: 0,66-1,61, siehe Kapitel 4.3.1., Tabelle 20). Beide Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. David-Beabes und London (2001) [13] fanden kein verändertes Erkrankungsrisiko für Kaukasier (OR=1,0; 95% KI: 0,5-1,8), aber ein signifikant erniedrigtes Risiko mit OR=0,4 (95% KI: 0,2-0,9) für Patienten afrikanischer Herkunft. Auch die anderen Studien zeigten erniedrigte Risikowerte (Ratnasingh (2001) [58], Matullo (2006) [44], Zienolddiny (2006) [93], De Ruyck (2007) [14], Yin (2007) [87]), wobei jedoch in den Berechnungen von Matullo et al. [44], Zienolddiny et al. [93] und De Ruyck et al. [14] die heterozygoten Allele mit dem homozygoten Wildtyp und bei Ratnasingh die homozygoten Wildtypen und die Heterozygoten mit den homozygot varianten Allelen verglichen wurden.

Tabelle 36: Erkrankungsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-194 im internationalen Vergleich

Jahr	Autor	Anzahl Patienten / Kontrollen	OR wt/wt vs. wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
	Eigenes Kollektiv	446/622	1,03	0,66-1,61	
2001	David-Beabes und London [13]	154/243	0,4	0,2-0,9	für Afrikaner
		180/461	1,0	0,5-1,8	für Kaukasier
2001	Ratnasingh [58]	108/210	0,7	0,4-1,2	adjustiert nach Radon Exposition u. PJ wt/wt od. wt/mt vs. mt/mt
2002	Chen [11]	103/102	1,65	0,48-5,64	mt/mt gegen wt/wt adjustiert nach PJ u GSTM1-Genotyp
2006	Matullo [44]	116/1094	0,94	0,46-1,90	gemischte Herkunft wt/mt vs. wt/wt
2006	Zienolddiny ^a [93]	336/405	0,87	0,51-1,49	wt/mt vs. wt/wt
2007	De Ruyck [14]	110/110	0,43	0,18-1,05	wt/mt vs. wt/wt
2007	Yin [87]	241/249	0,97	0,67-1,40	

^a nur Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

5.1.5. Die mit Polymorphismen des *XRCC1*-Gens 280 assoziierten Erkrankungsrisiken an Bronchialkarzinom

Zur Zeit finden sich nur wenige Veröffentlichungen von Untersuchungen zur Abschätzung des Lungenkrebsrisikos bei Polymorphismen im *XRCC1*-Gen Codon 280. Ein erhöhtes Bronchialkarzinomrisiko für Patienten mit mindestens einem varianten Allel zeigten die Studien von Ratnasingh et al. [58], Misra et al. [48] und Zienolddiny et al. [93]. Die Berechnungen von Zienolddiny et al. bezogen sich dabei auf nicht-kleinzellige Bronchialtumore. Ein verringertes Risiko zeigten De Ruyck et al. [14], Yin et al. [87] und unsere Untersuchungen (siehe Kapitel 4.3.2., Tabelle 21). De Ruyck et al. fanden ein statistisch signifikant reduziertes Risiko mit OR=0,26 (95% KI: 0,08-0,82), die anderen hier aufgeführten Studien konnten keine Signifikanz aufweisen.

Tabelle 37: Erkrankungsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-280 im internationalen Vergleich

Jahr	Autor	Anzahl Patienten / Kontrollen	OR wt/wt vs. wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
	Eigenes Kollektiv	446/622	0,95	0,57-1,60	
2001	Ratnasingh [58]	106/209	1,8	1,0-3,4	adjustiert nach Radon Exposition u. PJ
2003	Misra [48]	309/302	1,17	0,73-1,88	adjustiert nach PJ
2006	Zienolddiny ^a [93]	329/377	1,54	0,88-2,68	wt/mt vs. wt/wt
2007	De Ruyck [14]	109/110	0,26	0,08-0,82	wt/mt vs. wt/wt
2007	Yin [87]	238/242	0,86	0,69-1,07	

^a nur Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

5.1.6. Die mit Polymorphismen des *XRCC1*-Gens 399 assoziierten Erkrankungsrisiken an Bronchialkarzinom

Zur Abschätzung des Lungenkrebsrisikos bei Polymorphismen des *XRCC1*-Gens Codon 399 gab es viele internationale Untersuchungen. Bezogen auf mindestens ein variantes Allel lagen die Odds Ratios zwischen OR=0,74 (Harms et al. 2004 [28]) und 1,36 (Park et al. 2002 [56]). Unser Ergebnis liegt mit OR=0,99 (95% KI: 0,73-1,34, siehe Kapitel 4.3.3., Tabelle 22) innerhalb dieser Angaben. Beim Vergleich der beiden homozygoten Allele (wt/wt vs. mt/mt) lagen die geschätzten Risiken zwischen OR=0,32 (Chen et al. 2002 [11]) und 3,25 (Divine et al. 2001 [15]). Divine et al. 2001 fanden bei Europäern mit homozygot varianten Allelen ein signifikant erhöhtes Risiko mit OR=3,25 (95% KI: 1,2-10,7). In den übrigen Studien lagen keine signifikanten Ergebnisse vor.

Tabelle 38: Erkrankungsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-399 im internationalen Vergleich

Jahr	Autor	Anzahl Patienten / Kontrollen	OR wt/wt vs wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
	Eigenes Kollektiv	446/622	0,99	(0,73-1,34)	
2001	David-Beabes [13]	154/243	0,6	0,2-2,3	für Afrikaner mt/mt vs. wt/wt
		180/461	0,6	0,3-1,3	für Kaukasier mt/mt vs. wt/wt
2001	Divine [15]	155	3,25	1,2-10,7	Europäer mt/mt vs. wt/wt
		79	1,40	0,3-5,9	Hispanic mt/mt vs. wt/wt
2001	Ratnasingh [58]	107/208	1,0	0,6-1,6	adjustiert nach Radon Exposition u. PJ
2002	Chen [11]	103/99	0,32	0,03-3,16	adjustiert nach PJ u GSTM1-Genotyp mt/mt vs. wt/wt
2002	Park [56]	192/135	1,36	0,87-2,15	adjustiert nach Alter und PJ
2003	Misra [48]	315/313	1,01	0,72-1,40	adjustiert nach PJ
2003	Zhou [91]	1091/1240	1,3	1,0-1,8	mt/mt vs. wt/wt

Jahr	Autor	Anzahl Patienten / Kontrollen	OR wt/wt vs wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
2004	Harms [28]	110/119	0,74	0,43-1,29	adjustiert nach Alter, Geschlecht, PJ
2004	Ito [34]	178/448	1,35	0,65-2,79	adjustiert nach Alter, Geschlecht, PJ, mt/mt vs. wt/wt
2004	Popanda [57]	463/460	0,97	0,62-1,52	mt/mt vs. wt/wt adjustiert nach PJ, Geschlecht, Alter, Expositionen am Arbeitsplatz
2005	Zhang [90]	1000/1000	1,17	0,85-1,61	mt/mt vs. wt/wt adjustiert nach Alter, Geschlecht, PJ
2006	Matullo [44]	116/1094	0,50	0,20-1,21	mt/mt vs. wt/wt
			1,37	0,83-2,25	wt/mt vs. Wt/wt
2006	Ryk [60]	177/153	0,81	0,52-1,25	adjustiert nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten
2006	Zienolddiny ^a [93]	331/391	0,67	0,40-1,10	mt/mt vs. wt/wt
2007	De Ruyck [14]	109/109	1,68	0,73-3,86	mt/mt vs. wt/wt
2007	Yin [87]	205/193	0,97	0,78-1,20	adjustiert nach Rauchverhalten

^a nur Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

5.2. Untersuchungen der *XRCC1*-Polymorphismen in Abhängigkeit vom histologischen Typ der Lungenkrebserkrankung

5.2.1. Der Einfluss von *XRCC1*-194 Polymorphismen auf bestimmte Karzinomtypen

Für Patienten mit mindestens einem varianten Allel fanden Chen et al. (2002) [11] erhöhte Risiken sowohl für Adeno- als auch für Plattenepithelkarzinome mit OR=2,90 (Adenokarzinome) bzw. OR=3,10 (Plattenepithelkarzinome). Allerdings wurde in dieser Studie nur ein sehr kleines Patientenkollektiv betrachtet und die Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant. Auch unsere Untersuchungen und die von Pachouri et al. (2007) [55] zeigen keinen signifikanten Einfluss der *XRCC1*-194 Polymorphismen auf die histologischen Tumortypen.

Tabelle 39: Erkrankungsrisiko für bestimmte Bronchialkarzinomtypen bei Polymorphismen des XRCC1-194 im internationalen Vergleich

Jahr	194 Autor	Anzahl Patienten / Kontrollen	Histo	OR wt/wt vs wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
	Eigenes Kollektiv	67/622	Kleinzeller	1,32	0,57-3,08	adjustiert nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten
		16/622	Großzeller	1,57	0,32-7,67	
		112/622	Adeno	0,99	0,50-1,97	
		183/622	Platten	0,98	0,52-1,83	
		68/622	gemischt	0,76	0,29-1,97	
2002	Chen [11]	8/2	Adeno	2,90	0,74-11,31	
		3/3	Platten	3,10	0,32-30,48	
2007	Pachouri [55]	11/103	Kleinzeller	0,9	0,29-2,80	adjustiert nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten
		5/103	Nicht-Kleinzellige	2,8	0,33-24,91	
		25/103	Adeno	0,8	0,31-2,07	
		57/103	Platten	1,0	0,52-2,03	
		5/103	Nicht-klassifizierbar	2,8	0,33-24,91	

5.2.2. Der Einfluss von XRCC1-280 Polymorphismen auf bestimmte Karzinomtypen

Studien zum Vergleich der Risiken für die einzelnen histologischen Bronchialkarzinomtypen bei Polymorphismen des Codons 280 fanden sich nicht. Das variante Allel kommt insgesamt sehr selten vor, so dass bisher nur wenige Untersuchungen zu diesem Codon durchgeführt wurden. In unserer Arbeit konnten wir keinen signifikanten Einfluss der Polymorphismen des Codons 280 und den verschiedenen Histologietypen aufzeigen.

5.2.3. Der Einfluss von *XRCC1*-399 Polymorphismen auf bestimmte Karzinomtypen

Für Patienten mit mindestens einem varianten Allel im Codon 399 haben Park et al. [56] und Zhang et al. [90] ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome der Lunge mit OR=1,66 bzw. OR=1,16 beschrieben. Die Studie von Zhang et al. verglich dabei die homozygote Mutation mit dem homozygoten Wildtyp. In unseren Untersuchungen haben wir für Plattenepithelkarzinome der Lunge ein erniedrigtes Risiko mit OR=0,90 bei Patienten mit mindestens einem mutierten Allel gefunden. Auch bei deutlich größerem Kollektiv, wie in den Untersuchungen von Zhang, konnte in keiner der aufgeführten Studien ein signifikanter Einfluss der *XRCC1*-399 Polymorphismen auf die histologischen Tumortypen gefunden werden.

Tabelle 40: Erkrankungsrisiko für bestimmte Bronchialkarzinomtypen bei Polymorphismen des XRCC1-399 im internationalen Vergleich

Jahr	Autor 399	Anzahl Patienten / Kontrollen	Histo	OR wt/wt vs wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
	Eigenes Kollektiv	67/622	Kleinzeller	1,31	0,70-2,46	adjustiert nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten
		16/622	Großzeller	1,42	0,41-4,93	
		112/622	Adeno	0,78	0,49-1,24	
		183/622	Platten	0,90	0,59-1,36	
		68/622	gemischt	0,97	0,53-1,78	
2002	Park [56]	111/135	Platten	1,66	0,99-2,79	adjustiert nach Alter und PJ
2005	Zhang [90]	297/1000	Adeno	1,01	0,63-1,59	mt/mt vs wt/wt
		448/1000	Platten	1,16	0,76-1,78	

5.3. Untersuchungen der *XRCC1*-Polymorphismen in Abhängigkeit vom Rauchkonsum

Inhalatives Tabakrauchen ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Lungenkrebs. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war den Einfluss von Polymorphismen im *XRCC1*-Gen im Zusammenhang mit einem erhöhten Bronchialkarzinomrisiko zu untersuchen.

5.3.1. Untersuchungen der *XRCC1*-194 Polymorphismen in Abhängigkeit vom Rauchkonsum

In der Studie von Chen et al. (2002) [11] wurde für Nieraucher mit homozygot varianten Allelen ein nicht signifikant reduziertes Lungenkrebsrisiko mit $OR=0,81$ (95% KI: 0,12-5,34) im Vergleich zu Nierauchern mit homozygotem Wildtyp gefunden. Auch die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit ergaben ein geringeres Erkrankungsrisiko für Nieraucher mit mindestens einem varianten Allel ($OR=0,35$; 95% KI: 0,65-1,86). Bei Patienten mit einem Rauchkonsum von 30 Packungsjahren und mehr verdreifachte sich das Lungenkrebsrisiko in der Studie von Chen et al. (2002) für den homozygot mutierten Typ verglichen mit Nierauchern und homozygotem Wildtyp. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich für alle Raucher in Abhängigkeit vom Rauchkonsum mit mindestens einem varianten Allel ebenfalls signifikant erhöhte Risiken, siehe Tabelle 41. Bei mehr als 60 Packungsjahren stieg das Lungenkrebsrisiko auf $OR=79,29$ (95%-KI: 8,53-737,04) deutlich an. Auch bei einem Rauchkonsum von unter 20 Packungsjahren war das Risiko signifikant erhöht ($OR=4,64$; 95% KI: 1,77-12,20).

Pachouri et al. (2007) [55] haben in ihrer Studie erhöhte Lungenkrebsrisiken für Nieraucher mit heterozygoten Allelen im Vergleich zu Nierauchern mit homozygotem Wildtyp beschrieben ($OR=1,9$; 95% KI: 0,66-5,75). Bei Nierauchern mit homozygot mutierten Allel wurde jedoch mit $OR=0,8$ (95% KI: 0,11-5,54) ein verringertes Risiko nachgewiesen. Außerdem lag in den Untersuchungen von Pachouri et al. (2007) das Risiko für Raucher mit mindestens einem mutierten Allel niedriger als bei Rauchern ohne Polymorphismen ($OR=0,6$; 95% KI: 0,25-1,82). David-Beabes und London (2001) [13] fanden für Kaukasier mit mindestens einem varianten Allel und einem Rauchkonsum von weniger als 20 Packungsjahren ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko mit $OR=2,7$ (95% KI: 0,9-7,7) im Vergleich zu Rauchern mit entsprechendem Rauchverhalten und homozygotem Wildtyp. Sie fanden

jedoch einen protektiven Einfluss des varianten Allels für Kaukasier mit einem Rauchkonsum von über 20 Packungsjahren (OR=0,2; 95% KI: 0,2-1,1) und für Afrikaner mit einem Rauchkonsum von unter 20 Packungsjahren (OR=0,5; 95% KI: 0,2-1,3) oder mindestens 20 Packungsjahren (OR=0,2; 95% KI: 0,1-0,9).

Tabelle 41: Erkrankungsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-194 in Abhängigkeit vom Rauchkonsum

Jahr	Autor 194	Anzahl Patienten / Kontrollen	Packungs- jahre	OR wt/wt vs. wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
	Eigenes Kollektiv	18/151	Nieraucher	0,35	0,65-1,86	adjustiert nach Alter und Geschlecht
		79/248	1-20	4,64	1,77-12,20	
		123/135	21-40	17,70	6,57-47,69	
		93/37	41-60	15,58	4,26-57,07	
		55/11	>60	79,29	8,53-737,04	
		48/38	nicht kalkulierbar	4,83	2,12-11,00	
2001 für Afrikaner	David-Beabes und London [13]	80/95	<20	0,5 ^a	0,2-1,3	adjustiert nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten
		66/72	≥20	0,2 ^b	0,1-0,9	
2001 für Kaukasier	David-Beabes und London [13]	57/102	<20	2,7 ^a	0,9-7,7	
		116/194	≥20	0,5 ^b	0,2-1,1	
2002	Chen [11]	3/2	0	0,81	0,12-5,34	adjustiert nach GSTM- Genotyp mt/mt vs. wt/wt
		3/2	>0 <30	nicht vorhanden		
		5/1	>30	3,32	0,30-36,71	
2007	Pachouri [55]	23/94	Nieraucher	1,9	0,66-5,75	adjustiert nach Alter und Geschlecht
				0,8 ^c	0,11-5,54	
		80/28	Raucher	0,6 ^d	0,25-1,82	

^a Verglichen mit Rauchern < 20 PJ und homozygotem Wildtyp

^b Verglichen mit Rauchern ≥ 20 PJ und homozygotem Wildtyp

^c OR für Nieraucher mit homozygot variantem Allel

^d Verglichen mit Rauchern und homozygotem Wildtyp

5.3.2. Untersuchungen der *XRCC1*-280 Polymorphismen in Abhängigkeit vom Rauchkonsum

Yin et al. (2007) [87] fanden bei Nierauchern in China mit mindestens einem mutierten Allel ein signifikant verringertes Lungenkrebsrisiko mit OR=0,38 (95% KI: 0,19-0,75) im Vergleich zu Nierauchern mit homozygotem Wildtyp. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch kein verändertes Risiko (OR=1,04; 95% KI: 0,94-5,62). In der Studie von Yin et al. (2007) fanden sich unter den Rauchern erhöhte Risiken für Patienten mit mindestens einem mutierten Allel (OR=1,11 für Raucher mit ≤ 20 PJ, bzw. OR=1,44 für Raucher mit >20 PJ) im Vergleich zu Patienten, die den homozygoten Wildtyp trugen (Referenzgruppe). Die Untersuchungen in dieser Arbeit zeigten bei Rauchern mit mindestens einem varianten Allel signifikant erhöhte Lungenkrebsrisiken, allerdings unabhängig von der Genausstattung im Codon 280, siehe Tabelle 41. Bei mehr als 40 Packungsjahren stieg das Lungenkrebsrisiko auf OR=16,01 (95%-KI: 4,06-63,05) deutlich an. Auch bei einem Rauchkonsum von unter 20 Packungsjahren war das Risiko signifikant erhöht (OR=4,82; 95% KI: 1,81-12,79).

*Tabelle 42: Erkrankungsrisiko bei Polymorphismen des *XRCC1*-280 in Abhängigkeit vom Rauchkonsum*

Jahr	Autor 280	Anzahl Patienten / Kontrollen	Packungs- jahre	OR wt/wt vs. wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
	Eigenes Kollektiv	18/151	Nieraucher	1,04	0,94-5,62	adjustiert nach Alter und Geschlecht
		79/248	1-20	4,82	1,81-12,79	
		123/135	21-40	9,63	3,19-28,17	
		93/37	41-60	16,01	4,06-63,05	
		55/11	>60	nicht definiert		
		48/38	nicht kalkulierbar	4,91	2,24-10,78	
2007	Yin [87]	87/135	Nieraucher	0,38	0,19-0,75	
		43/57	≤20	1,11 ^a	0,41-2,97	
		108/50	>20	1,44 ^b	0,62-3,37	

^a Verglichen mit Rauchern mit ≤ 20 PJ und homozygotem Wildtyp

^b Verglichen mit Rauchern mit mehr als 20 PJ und homozygotem Wildtyp

5.3.3. Untersuchungen der *XRCC1*-399 Polymorphismen in Abhängigkeit vom Rauchkonsum

Wir fanden signifikant erhöhte Erkrankungsrisiken bei steigendem Zigarettenkonsum, unabhängig von genetischen Varianten in den *XRCC1*-Genen (siehe Kapitel 4.4.1. bis 4.4.3., Tabellen 23 bis 25). Das Lungenkrebsrisiko stieg bei Rauchern mit bis zu 20 Packungsjahren und mindestens einem variantem Allel im Codon 399 auf etwa das 4-fache (OR=4,30; 95% KI: 1,62-11,40) gegenüber Nierauchern mit homozygotem Wildtyp an, bei 21-40 Packungsjahren auf das 15-fache (OR=17,17; 95% KI: 5,87-50,23), bei 41-60 Packungsjahren auf das über 30-fache (OR=36,62; 95% KI: 11,29-118,85) und für Raucher mit mehr als 60 Packungsjahren auf das 60-fache (OR=61,87; 95% KI: 15,65-244,67) Risiko an (siehe Tabelle 43). In Abhängigkeit von der kumulativen Zigarettenendosis (geschätzt in Packungsjahren) konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit homozygoten Wildtypen und Patienten mit mindestens einem varianten Allel nachgewiesen werden, siehe Tabelle 42. Der Großteil der Vergleichsstudien zum Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Rauchverhalten befasste sich mit dem Codon 399. In der vorliegenden Arbeit konnten signifikant erhöhte Lungenkrebsrisiken für Raucher mit mindestens einem varianten Allel in Abhängigkeit vom Rauchkonsum gefunden werden. Auch Nieraucher mit Polymorphismen wiesen ein erhöhtes Risiko auf. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fanden Ito et al. (2004) [34] und Zhou et al. (2003) [91] erhöhte Erkrankungsrisiken für Raucher abhängig vom Rauchverhalten. In beiden Studien wurde der homozygot mutierte Typ mit dem homozygoten Wildtyp verglichen. Auch in den Untersuchungen von Park et al. (2002) [56] und Ryk et al. (2006) [60] wurden für Raucher mit mindestens einem varianten Allel, verglichen mit dem homozygoten Wildtyp mit entsprechendem Rauchkonsum, erhöhte Lungenkrebsrisiken beschrieben. Park et al. (2002) [56] fanden für Raucher mit weniger als 40 Packungsjahren eine Odds Ratio von OR=1,79 (95% KI: 0,98-3,28) und für Raucher mit mehr als 40 Packungsjahren ein Risiko von OR= 1,43 (95% KI: 0,53-3,85). In der Studie von Park et al. (2002) wurden diese Risikoberechnungen nur auf Patienten mit Plattenepithelkarzinomen bezogen. Ryk et al. (2006) gaben für Raucher ein erhöhtes Risiko von OR=1,22 (95% KI: 0,66-2,27) an. Misra et al. (2003) [48] fanden im Vergleich zu Patienten mit homozygotem Wildtyp und entsprechendem Rauchverhalten für Raucher mit einem Tabakverbrauch von 15-24 Zigaretten pro Tag und mindestens einem varianten Allel ein erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Für Raucher mit 15–19 Zigaretten pro Tag lag das Risiko bei OR=1,16 (95% KI: 0,49-2,75), für Raucher mit 20–24 Zigaretten pro Tag

lag es bei $OR=1,64$ (95% KI: 0,91-2,95). Misra et al. (2003) beschrieben jedoch ein reduziertes Risiko für Raucher mit weniger als 15 ($OR=0,96$; 95% KI: 0,43-2,14) oder mehr als 24 Zigaretten pro Tag ($OR=0,59$; 95%KI: 0,34-1,04).

David-Beabes und London (2001) [13] sowie De Ruyck et al. (2007) [14] fanden beim direkten Vergleich der beiden homozygoten Genotypen mit entsprechendem Rauchkonsum ein erhöhtes Risiko für schwache und ein geringeres Risiko für starke Raucher. David-Beabes und London (2001) beschrieben bei einem Rauchkonsum von weniger als 20 Packungsjahren für Kaukasier ein Risiko von $OR=2,0$ (95% KI: 0,5-7,4) und für Afrikaner ein Risiko von $OR=1,1$ (95% KI: 0,2-7,2). Bei einem Rauchkonsum ab 20 Packungsjahren lag das Lungenkrebsrisiko für Kaukasier bei $OR=0,4$ (95% KI: 0,2-1,0) und für Afrikaner bei $OR=0,3$ (95% KI: 0,0-2,9). De Ruyck et al. (2007) gaben für Raucher mit weniger als 25 Packungsjahren ein erhöhtes Risiko mit $OR=4,92$ (95% KI: 1,27-19,04), ab 25 Packungsjahren ein niedrigeres Risiko mit einer Odds Ratio von $OR=0,68$ (95% KI: 0,18-2,54) an. Nur Pachouri et al. (2007) [55] beschrieben in den Studien ein geringeres Erkrankungsrisiko für Patienten mit mindestens einem Polymorphismus sowohl für Nieraucher ($OR=0,5$; 95% KI: 0,19-1,48) als auch für Raucher ($OR=0,3$; 95% KI: 0,12-0,95).

Tabelle 43: Erkrankungsrisiko bei Polymorphismen des XRCC1-399 in Abhängigkeit vom Rauchkonsum

Jahr	Autor 399	Anzahl Patienten / Kontrollen	Packungs-jahre	OR wt/wt vs. wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
	Eigenes Kollektiv	18/151	Nieraucher	1,53	0,52-4,50	adjustiert nach Alter und Geschlecht
		79/248	1-20	4,30	1,62-11,40	
		123/135	21-40	17,17	5,87-50,23	
		93/37	41-60	36,62	11,29-118,85	
		55/11	>60	61,87	15,65-244,67	
		48/38	nicht kalkulierbar	4,66	2,57-8,45	
2001 für Afrikaner	David-Beabes und London [13]	80/95	<20	1,1 ^a	0,2-7,2	adjustiert nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten mt/mt vs. wt/wt
		66/72	≥20	0,3 ^a	0,0-2,9	
2001 für Kaukasier	David-Beabes und London [13]	57/102	<20	2,0 ^a	0,5-7,4	
		116/194	≥20	0,4 ^a	0,2-1,0	
2002	Park [56]	72/108	≤40	1,79	0,98-3,28	nur Plattenepithel- Ca., adjustiert nach Alter
		39/27	>40	1,43 ^a	0,53-3,85	
2003	Zhou [91]	73/434	Nichtraucher	2,6	1,2-5,4	adjustiert nach Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Zeit seit Rauchstop in Jahren, mt/mt vs. wt/wt
		149/389	<25	8,5	4,1-17,4	
		378/286	≥25 <55	22,1	11,6-42,1	
		491/131	≥55	24,6	12,5-48,4	
2003	Misra [48]	42/71	<15 ^b	0,96 ^a	0,43-2,14	
		42/53	15-19 ^b	1,16 ^a	0,49-2,75	
		109/94	20-24 ^b	1,64 ^a	0,91-2,95	
		122/95	>25 ^b	0,59 ^a	0,34-1,04	
2004	Ito [34]	53/182	Nieraucher	2,72	0,86-8,57	adjustiert nach Alter und Geschlecht mt/mt vs. wt/wt
		35/177	≤40	nicht vorhanden		
		87/89	>40	7,55	2,28-24,9	

Jahr	Autor 399	Anzahl Patienten / Kontrollen	Packungs-jahre	OR wt/wt vs. wt/mt, mt/mt	KI	Bemerkung
2006	Ryk [60]	84/74	Nieraucher	0,52	0,27-0,99	adjustiert nach Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
		93/79	Raucher	1,22 ^a	0,66-2,27	
2007	De Ruyck [14]	35/79	<25	4,92	1,27-19,04	adjustiert nach Alter, PJ und Geschlecht mt/mt vs. wt/wt
		74/30	≥25	0,68 ^a	0,18-2,54	
2007	Pachouri [55]	23/94	Nieraucher	0,5	0,19-1,48	adjustiert nach Alter und Geschlecht
		80/28	Raucher	0,3 ^a	0,12-0,95	

^a Verglichen mit dem homozygotem Wildtyp bei entsprechendem Rauchkonsum

^b Zigaretten pro Tag

5.4. Untersuchungen der Polymorphismen in Abhängigkeit von kanzerogenen Gefahrstoffeinwirkungen am Arbeitsplatz

Weitere zu Lungenkrebs führende Risikofaktoren sind neben dem Tabakrauchen inhalative Kanzerogene am Arbeitsplatz, insbesondere durch Asbest- und Quarzstaubexposition. Auch die ionisierende Strahlung infolge radioaktiven Zerfalls von Radon und dessen Folgeprodukten im Uranbergbau ist als ursächlich für Lungenkrebserkrankungen anzusehen. In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb untersucht werden, ob Patienten mit kanzerogener Gefahrstoffeinwirkung am Arbeitsplatz bei Mutationen in den *XRCCI*-Genen, die eine wesentliche Rolle in der DNA-Reparatur einnehmen, ein erhöhtes Bronchialkarzinomrisiko aufweisen. In dieser Studie wurden deshalb Patienten mit anerkannten Berufskrankheiten näher untersucht. Eingeschlossen wurden hier Patienten mit den anerkannten Berufskrankheiten (BK) der Nrn. 4103 und 4104 bei Asbestexposition, Nrn. 4101 und 4112 bei Quarzstaubeinwirkung und Nr. 2402 durch ionisierende Strahlen verursachte Lungenkrebserkrankungen. Das Lungenkrebsrisiko für diese Gruppen wurde in Abhängigkeit von Polymorphismen der *XRCCI*-Gene untersucht. Da nicht alle Patienten am Arbeitsplatz diesen Einwirkungen ausgesetzt waren, verringerte sich die Zahl der Personen in den Untergruppen (siehe Tabelle 5). So konnten 385 Personen mit benignen Lungenerkrankungen

und 86 Lungenkrebspatienten sowie 184 gesunde Personen als Referenzgruppe in den weiteren Untersuchungen eingeschlossen werden.

Dabei konnte keine eindeutige Assoziation zwischen den Kanzerogenen Asbest, Quarzstaub und einer Einwirkung von ionisierender Strahlung sowie den Polymorphismen in den Codons 194, 280 und 399 der *XRCCI*-Gene und der Entstehung von Bronchialkarzinomen oder bei der Erkrankung an einem Pleuramesotheliom nachgewiesen werden. Es zeigten sich auch für fibrosierende Lungenerkrankungen (Asbestose, Silikose) nach entsprechender Gefahrstoffeinwirkung keine Zusammenhänge mit mutanten Allelen in den *XRCCI*-Genen.

Von großem Interesse war die Auswertung der Ergebnisse in Bezug auf die BK-Nr. 2402 (Lungenkrebskrankung durch ionisierende Strahlen). Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss von Polymorphismen in den *XRCCI*-Genen auf ein verändertes Lungenkrebsrisiko nachgewiesen werden. Im Hinblick auf die Patientenzahl mit einer anerkannten Berufskrankheit der Nr. 2402 von 40 Personen in der vorliegenden Arbeit wären weiterführende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv sinnvoll, um gegebenenfalls Dosis-Wirkungs-Beziehungen ableiten zu können. So lagen keine sicherheitstechnischen Expertisen zur Höhe der kumulativen Einwirkung ionisierender Strahlen in WLM (working level months) vor.

Da Tabakrauch zu einer synkanzerogenen Wirkungsverstärkung im Hinblick auf das arbeitsbedingte Lungenkrebsrisiko führt, wurden Untergruppen in Bezug auf das Rauchverhalten gebildet und untereinander verglichen. Auch hier konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter modifizierender Effekt auf das Lungenkrebsrisiko durch die drei untersuchten Polymorphismen im *XRCCI*-Gen nachgewiesen werden. Vergleichbare Untersuchungen sind bisher nicht publiziert worden.

6. Zusammenfassung

In der Umwelt und am Arbeitsplatz kommen eine Vielzahl von möglichen krankheitsverursachenden Stoffen zur Einwirkung. Die gesundheitliche Wirkung bei Personen, die gegenüber kanzerogenen Gefahrstoffen exponiert sind, ist abhängig vom Alter, den Ernährungsgewohnheiten, dem Lebensstil und der unterschiedlichen genetischen Suszeptibilität (Anfälligkeit). Das Zusammenwirken von exogenen und genetischen Faktoren im Sinne der Gen-Umwelt-Interaktion sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. In der molekularen Epidemiologie versucht man die Zusammenhänge zwischen kanzerogenen Wirkungen und genetischer Anlagefaktoren zu klären, um empfindliche Personen vor gesundheitlichen Schäden zu schützen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei in der Analyse von Genpolymorphismen im System der fremdstoffmetabolisierenden Enzyme sowie im DNA-Reparatursystem. Zur Zeit sind mehr als 130 Reparatur- und reparaturassoziierte Enzyme beim Menschen bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Polymorphismen in dem Genreparatursystem für Strahlenschäden, den *XRCCI*-Genen am Codon 194, 280 und 399, einen modifizierenden Effekt auf das Lungenkrebsrisiko besitzen. Die *XRCCI*-Gene sind nachweislich an der Reparatur von DNA nach deren Schädigung durch ionisierende Strahlen beteiligt. Strahlensensitive Mutanten bei Nagetieren mit eingeschränkter DNA-Reparaturkapazität sind identifiziert worden. Ursächlich sind die Gruppen der *XRCC*- (X-ray repair cross complementing) Gene an der Reparatur beteiligt. Für das *XRCCI*-Gen wird auch für Menschen eine eingeschränkte DNA Reparaturkapazität mit nachfolgendem Anstieg von Lungenkrebserkrankungen gefunden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv mit 446 Lungenkrebspatienten und 622 Kontrollpersonen ohne Krebserkrankungen der Genpolymorphismen des *XRCCI*-Genes an den Codons 194, 280 und 399 untersucht.

Zur Durchführung der molekularepidemiologischen Untersuchungen wurde eine neue, schnelle und kostengünstige Methode etabliert. Diese bestand mittels Real-time PCR, die eine DNA Analyse von 30 Proben innerhalb von etwa 60 Minuten in „Echtzeitdetektion“ erlaubte. Hierbei entfiel der bei den konventionellen PCR-Methoden übliche Restriktionsverdau mit Enzymen, die Gelelektrophorese und das Anfärben mit gesundheitsschädlichem und als kanzerogen eingestuftem Ethidiumbromid. In den durchgeführten Untersuchungen wurden keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen der konventionell durchgeführten und der Real-time PCR gefunden.

Bei Analyse der Genpolymorphismen im *XRCC1*-Gen Codon 194, 280 und 399 wurde kein modifizierender Effekt hinsichtlich des Erkrankungsrisikos an Lungenkrebs gefunden. Auch unter Berücksichtigung des histologischen Tumortyps konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Genotypen und dem Bronchialkarzinomrisiko gefunden werden. Zusätzlich wurden die Analysen nach dem Hauptrisikofaktor der Lungenkrebserkrankung, dem Rauchkonsum stratifiziert. In dieser Studie wurden erwartungsgemäß für Raucher in Abhängigkeit von der Zigarettenendosis signifikant erhöhte Lungenkrebsrisiken gefunden. So zeigten starke Raucher (>60 Packungsjahre) ein erhöhtes Risiko, wenn mindestens ein variantes Allel des *XRCC1* Arg194Trp (OR= 79,29; 95% KI: 8,53-737,04) oder des *XRCC1* Arg399Gln (OR= 61,87; 95% KI: 15,65-244,67) vorhanden war. In den Auswertungen konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Tabakrauchen und den vorhandenen Genotypen festgestellt werden. Außerdem wurde untersucht, ob die Einwirkung kanzerogener Gefahrstoffe am Arbeitsplatz, insbesondere Asbest, Quarzstaub und ionisierende Strahlung, das Lungenkrebsrisiko verändert. Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss der Polymorphismen auf das Erkrankungsrisiko bei Gefahrstoffexposition nachgewiesen werden. Auch in der Mehrzahl der internationalen Vergleichsstudien spiegeln sich diese Ergebnisse wieder. Nur in wenigen Untersuchungen konnte ein signifikant verändertes Lungenkrebsrisiko nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit konnte dies nicht bestätigt werden. Die teilweise inkonsistenten Ergebnisse in der internationalen Literatur können zum einen auf die unterschiedliche Allelverteilung zwischen den verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen und zum anderen auf kleine Studienkollektive in einzelnen Untersuchungen zurückgeführt werden. Zur validen Identifizierung von Gen-Fremdstoff-Interaktionen werden umfangreiche Studien benötigt. Zur Zeit sind die in dieser vergleichsweise großen Studie untersuchten Suszeptibilitätsmarker nicht als Screening-Untersuchung oder als prädiktive Marker für das individuelle Krebsrisiko geeignet. In dem sehr komplexen System der Kanzerogenese und der großen Zahl von Polymorphismen ist es nicht ableitbar, dass die Funktionsstörung nur eines Enzyms eine signifikante Wirkung auf die Entstehung von Lungenkrebs hat. Deshalb erscheinen weitere Untersuchungen mit neuen Methoden unter Einsatz von Fuzzy-Technologien sinnvoll, um Kombinationswirkungen und die vielfältigen Gen-Gen-Interaktionen zu analysieren.

Summary

There is an enormous amount of substances causing diseases in our environmental and occupational surrounding. Age, illness, nutrition, life-style and genetic susceptibility play an important role on the various effects on the persons who are exposed to xenobiotics. The combination of exogenous and genetic factors is called gene-environmental interaction. The molecular epidemiologic studies are used to find the combination between toxic effects and the individual genetic predisposition in order to protect sensitive people from damages. Much interest is focused on genotyping polymorphisms of metabolic enzymes and DNA repair systems. Up to now more than 130 enzymes have been identified as DNA repairing or enrolled in repairing. In this study the role of *XRCC1* polymorphisms at codons 194, 280 and 399 as genetic modifiers of lung cancer risk were investigated. Provably the *XRCC1* genes are an important component of repair activities of DNA damages caused by ionizing radiation. X-ray sensitive mutants of rodents with limited DNA repair capacity have been identified. Causally the group of *XRCC* genes are involved in repair. Even in humans the *XRCC1* genes are responsible for a reduced repair capacity and an increased number of lung cancer diseases. The study population included 446 lung cancer patients and 622 cancer free controls. There was not found any association between the *XRCC1* genes polymorphisms and lung cancer risk. This was also independent of the histological tumor type. Lung cancer risk rose significantly with higher cumulative cigarette consumption. Stratified analysis between tobacco smoking and variant genotypes revealed for heavy smokers (>60 pack-years) increasing risks with the presence of at least one copy of the *XRCC1* Arg194Trp variant allele OR=79.29 (95%-CI: 8.53-737.04) and the *XRCC1* Arg399Gln OR=61.87 (95%-CI: 15.65-244.67). By analysing the interaction between tobacco smoking and the genotypes, combined smoking and having the susceptible genotypes did not show a joint effect. In addition to that we analysed if occupational xenobiotics, as asbestos, mineral fibres, ionizing radiation influence lung cancer risk. In this study we did not observe any significant interaction between the *XRCC1* polymorphisms and xenobiotics and the probability of being affected. These results were also stated in the majority of the comparative studies. Only in a few analysis a significant modified lung cancer risk could be proved. In this current study this fact could not be confirmed. The international literature claims partly different conclusions. On the one hand it is due to the variety of the frequency of polymorphic alleles among populations and on the other hand due to the limited study populations. Especially such reliable identifications of the gene-carcinogen-interactions require extensive studies.

Up to now the genotypes presented in this comparatively large study are not suitable for screening or prediction of the individual cancer risk. In the complex system of carcinogenesis and the great variety of genotype combinations, the isolated change of a single variant allele seems to have no significant consequence on developing lung cancer. Therefore further examinations with new methods and the use of Fuzzy-technologies seem to be meaningful to identify specific gene-gene interactions.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Abdel-Rahman SZ, Soliman AS, Bondy ML, Omar S, El-Badawy SA, Khaled HM, Seifeldin IA and Levin B: Inheritance of the 194Trp and the 399Gln variant alleles of the DNA repair gene XRCC1 are associated with increased risk of early-onset colorectal carcinoma in Egypt. *Cancer Lett* (2000) 159, 79-86
- 2 Amos CI, Caporaso NE, Weston A: Host factors in lung cancer risk: a review of interdisciplinary studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (1992) 1, 505-513
- 3 Andrew AS, Nelson HH, Kelsey KT, Moore JH, Meng AC, Casella DP, Tosteson TD, Schned AR, Karagas MR: Concordance of multiple analytical approaches demonstrates a complex relationship between DNA repair gene SNPs, smoking and bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis* (2006) 27, 1030-1037
- 4 Becher H: Epidemiologie des Bronchialkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Passivrauchens. *Onkologe* (1995) 1, 417-423
- 5 Brüning T, Rihs HP, Lorenzen K, Abel J, Oritz-Pallardo E, Vetter H, Bolt HM, Ko Y: Neue PCR-Methode zur Bestimmung genetischer Suszeptibilitätsfaktoren im Hinblick auf toxische Arbeits- und Umweltbelastungen. *Dokumentationsband 41. Jahrestagung der DGAUM* (2001) 272-274
- 6 Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland - Wiederholungsbefragung 2001, Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Eigenverlag, Köln
- 7 Butkiewicz D, Rusin M, Enewold L, Shields PG, Chorazy M, Harris CC: Genetic polymorphisms in DNA repair genes and risk of lung cancer. *Carcinogenesis* (2001) 22, 593-597.
- 8 Caldecott KW, McKeon CK, Tucker JD, Ljungquist S, Thompson LH: An interaction between the mammalian DNA repair protein XRCC1 and DNA ligase III. *Mol Cell Biol* (1994) 14, 68-76

- 9 Cao Y, Miao XP, Huang MY, Deng L, Hu LF, Ernberg I, Zeng YX, Lin DX, Shao JY: Polymorphisms of XRCC1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in the Cantonese population. *BioMed Central Cancer* (2006) 6:167.doi:10.1186/1471-2407-6-167
- 10 Casse C, Hu YC, Ahrendt SA: The XRCC1 codon 399 Gln allele is associated with adenine to guanine p53 mutations in non-small-cell lung cancer. *Mutat Res* (2003) 528, 19-27
- 11 Chen S, Tang D, Xue K, Xu L, Ma G, Hsu Y, Cho SS: DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and risk of lung cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* (2002) 23, 1321-1325
- 12 Cho EY, Hildesheim A, Chen CJ, Hsu MM, Chen IH, Mittl BF, Levine PH, Liu MY, Chen JY, Brinton LA, Cheng YJ, Yang CS: Nasopharyngeal Carcinoma and Genetic Polymorphisms of DNA Repair Enzymes XRCC1 and hOGG1. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (2003) 12, 1100-1104
- 13 David-Beabes GL, London SJ: Genetic polymorphism of XRCC1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians. *Lung Cancer* (2001) 34, 333-339
- 14 De Ruyck KD, Szaumkessel M, De Rudder I, Dehoorne A, Vral A, Claes K, Velghe A, Van Meerbeeck J, Thierens H: Polymorphisms in base-excision repair and nucleotide-excision repair genes in relation to lung cancer risk. *Mutation Research* (2007) 631, 101-110
- 15 Divine KK, Gilliland FD, Crowell RE, Stidley CA, Bocklage TJ, Cook DL, Belinsky SA: The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung. *Mutat Res* (2001) 461, 273-278
- 16 Duarte MC, Colombo J, Rossit ARB, Silva AE: Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 in a Brazilian population. *Genetics and Molecular Biology* (2005) 28, 397-401

- 17 Duell EJ, Wiencke JK, Cheng T, Varkonyi A, Zuo Z, Ashock TD, Mark EJ, Wain JC, Christiani DC, Kelsey KT: Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2 and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. *Carcinogenesis* (2000), 21, 965-971
- 18 Duell EJ, Millikan RC, Pittman GS, Winkel S, Lunn RM, Tse CKJ, Eaton A, Mohrenweiser HW, Newman B, Bell DA: Polymorphisms in the DNA Repair Gene XRCC1 and Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (2001) 10, 217-222
- 19 Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Wiencke JK, Kelsey KT: A Population-based Study of the Arg399Gln Polymorphism in X-Ray Repair Cross-Complementing Group 1 (XRCC1) and Risk of Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Research* (2002) 62, 4630-4636
- 20 Figueiredo JC, Knight JA, Briollais L, Andrulis IL, Ozcelik H: Polymorphisms XRCC1-R399Q and XRCC3-T241M and the Risk of Breast Cancer at the Ontario Site of the Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (2004) 13, 583-591
- 21 Figueroa JD, Malats N, Real FX, Silverman D, Kogevinas M, Chanock S, Welch R, Dosemeci M, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Castaño-Vinyals G, Rothman N, García-Closas M: Genetic variation in the base excision repair pathway and bladder cancer risk. *Hum Genet* (2007) 121, 233-242
- 22 Försti A, Angelini S, Festa F, Sanyal S, Zhang Z, Grzybowska E, Pamula J, Pekala W, Zientek H, Hemminki K, Kumar R: Single nucleotide polymorphisms in breast cancer. *Oncology Reports* (2004) 11, 917-922
- 23 Goode EL, Ulrich CM, Potter JD: Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2002), 11, 1513-1530
- 24 Gesundheitsbericht des Bundes, Sterbefälle, www.gbe-bund.de

- 25 Hamajima N, Takezaki T, Tajima K: Allele Frequencies of 25 Polymorphisms Pertaining to Cancer Risk for Japanese, Koreans and Chinese. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (2002) 3, 197-206
- 26 Han J, Hankinson SE, De Vivo I, Spiegelmann D, Tamimi R, Mohrenweiser HW, Colditz GA, Hunter DJ: A Prospective Study of XRCC1 Haplotypes and Their Interaction with Plasma Carotenoids on Breast Cancer Risk. *Cancer Research* (2003) 63, 8536-8541
- 27 Hao B, Wang H, Zhou K, Li Y, Chen X, Zhou G, Zhu Y, Miao X, Tan W, Wei Q, Lin D, He F: Identification of Genetic Variants in Base Excision Repair Pathway and Their Associations with Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Research* (2004) 64, 4378-4384
- 28 Harms C, Salama SA, Sierra-Torres CH, Cajas-Salazar N, Au WW: Polymorphisms in DNA repair genes, chromosome aberrations, and lung cancer, *Environmental and Molecular Mutagenesis* (2004) 44, 74-82
- 29 Hessisches Schulgesetz, § 3 Absatz 9 Satz 3, vom 26.11.2004, in Kraft seit 1.1.2005. In GVB1 I S. 466, zuletzt geändert durch Gesetz vom 21.3.2005 GVB1 I S.218
- 30 Hosek RS, Flanders WD, Sasco A: Bias in case control studies of screening effectiveness. *Am. J. Epidemiol.* (1996), 143, 193-201
- 31 Hu JJ, Smith TR, Miller MS, Mohreweiser HW, Golden A, Case LD: Amino acid substitution variants of APE1 and XRCC1 genes associated with ionizing radiation sensitivity. *Carcinogenesis* (2001) 22, 917-922
- 32 Hu Z, Ma H, Chen F, Wei Q, Shen H: XRCC1 Polymorphisms and Cancer Risk: A Meta-analysis of 38 Case-Control Studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (2005) 14, 1810-1818

- 33 Hung RJ, Hall J, Brennan P, Boffetta P: Genetic Polymorphisms in the Base Excision Repair Pathway and Cancer Risk: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* (2005) 162, 925-942
- 34 Ito H, Matsuo K, Hamajima N, Mitsudomi T, Sugiura T, Saito T, Yasue T, Lee KM, Kang D, Yoo KY, Sato S, Ueda R, Tajima K: Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis* (2004), 25, 1395-1401
- 35 Kim SU, Park SK, Yoo KY, Yoon KS, Choi JY, Seo JS, Park WY, Kim JH, Noh DY, Ahn SH, Choe KJ, Strickland PT, Hirvonen A, Kang D: XRCC1 genetic polymorphism and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* (2002) 12, 335-338
- 36 Kubota Y, Nash RA, Klunglund A, Schar P, Barnes DE, Lindahl T: Reconstitution of DNA base excision repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and XRCC1 protein. *EMBO (European Molecular Biology Organization)* (1996), J 15, 6662-6670
- 37 Lee JM, Lee YC, Yang SY, et al.: Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of esophageal cancer. *Int J Cancer* (2001) 95, 240-246
- 38 Lee SG, Kim B, Choi J, Kim C, Lee I, Song K: Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of gastric cancer. *Cancer Letters* (2002) 187, 53-60
- 39 Lopez-Cima M. F., González-Arriaga P., García-Castro L., Pascual T., Marrón M. G., Puente X.S., Tardón A.: Polymorphisms in XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 DNA repair genes and lung cancer risk in a population of Northern Spain. *BioMed Central Cancer* (2007) 7:162.doi:10.1186/1471-2407-7-162
- 40 Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA: XRCC1 Polymorphisms: Effects on Aflatoxin B₁-DNA Adducts and Glycophorin A Variant Frequency. *Cancer Res* (1999) 59, 2557-2561

- 41 Masson M., Niedergang C., Schreiber V., Müller S., DeMurcia J.M., deMurcia G: XRCC1 is specially associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol Cell Biol* (1998), 18, 3563-3571
- 42 Matsuo K, Hamajima N, Suzuki R, et al.: Lack of association between DNA base excision repair gene XRCC1 Gln³⁹⁹ Arg polymorphism and risk of malignant lymphoma in Japan. *Cancer Genet Cytogenet* (2004) 149, 77-80
- 43 Matullo G, Guarrera S, Carturan S et al.: DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study. *Int J Cancer* (2001) 92, 562-567
- 44 Matullo G, Dunning AM, Guarrera S, Baynes C, Polidoro S, Garte S, Autrup H, Malaveille C, Peluso M, Airoidi L, Veglia F, Gormally E, Hoek G, Krzyzanowski M, Overad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E, Pera G, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Vineis P: DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis* (2006) 27, 997-1007
- 45 Metsola K, Kataja V, Sillanpää P, Siivola P, Heikinheimo L, Eskelinen M, Kosma VM, Uusitupa M, Hirvonen A: XRCC1 and XPD genetic polymorphisms, smoking and breast cancer risk in a Finnish case-control study. *Breast Cancer Res* (2005) 7, 987-997
- 46 Miller CW, Simon K, Aslo a, Kok K, Yokota J, Buys CH, Terada M, Koeffler HP: p53 mutations in human lung tumors. *Cancer Res* (1992) 52, 1695-1698
- 47 Miller DP, Liu G, De Vivo I, Lynch TJ, Wain JC, Su L, Christiani DC: Combinations of GSTP1, GSTM1, and p53 are associated with an increased lung cancer risk. *Cancer Res* (2002) 62, 2819-2823

- 48 Misra RR, Ratnasinghe D, Tangrea JA, Virtamo J, Andersen MR, Barrett M, Taylor PR, Albanes D: Polymorphisms in the DNA repair genes XPD, XRCC1, XRCC3 and APE/ref-1, and the risk of lung cancer among male smokers in Finland. *Cancer Lett* (2003) 191, 171-178
- 49 Moullan N, Cox DG, Angèle S, Romestaing P, Gérard JP, Hall J: Polymorphisms in the DNA Repair Gene XRCC1, Breast Cancer Risk, and Response to Radiotherapy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (2003) 12, 1168-1174
- 50 Müller-Höcker J: Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums*, 5. Auflage, S. 30-41. München: Zuckschwerdt (2000)
- 51 Nelson HH, Kelsey KT, Mott LA, Karagas MR: The XRCC1 Arg399Gln Polymorphism, Sunburn, and Non-melanoma Skin Cancer: Evidence of Gene-Environment Interaction. *Cancer Research* (2002) 62, 152-155
- 52 Nowak D: Bronchialkarzinom durch genetische und Umweltfaktoren: Genetische Faktoren. *Pneumologie* (1994), 48, 526-528
- 53 Olshan AF, Watson MA, Weissler MC, Bell DA: XRCC1 polymorphisms and head and neck cancer. *Cancer Letters* (2002) 178, 181-186
- 54 Pachkowski BF, Winkel S, Kubota Y, Swenberg JA, Millikan RC, Nakamura J: XRCC1 Genotype and Breast Cancer: Functional Studies and Epidemiologic Data Show Interactions between *XRCC1* Codon 280 His and Smoking. *Cancer Res* (2006) 66, 2860-2868
- 55 Pachouri SS, Sobti RC, Kaur P, Singh J: Contrasting Impact of DNA Repair Gene XRCC1 Polymorphisms Arg399Gln and Arg194Trp on the Risk of Lung Cancer in North-Indian Population. *DNA and cell biology* (2007) 26, 186-191

- 56 Park JY, Lee SY, Jeon HS, Bae NC, Chae SC, Joo S, Kim CH, Park JH, Kam S, Jung TH: Polymorphism of the DNA repair gene XRCC1 and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2002) 11, 23-27
- 57 Popanda O, Schattenberg T, Phong CT, Butkiewicz D, Risch A, Edler L, Kayser K, Dienemann H, Schulz V, Drings P, Bartsch H, Schmezer P: Specific combinations of DNA repair gene variants and increased risk for non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* (2004) 25, 2433-2441
- 58 Ratnasinghe D, Yao SX, Tangrea JA, QiaoYL, Andersen MR, Barrett MJ, Giffen CA, Erozan Y, Tockman MS, Taylor PR: Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2001) 10, 119-123
- 59 Rüdiger HW, Nowak D: Bronchialkarzinom: Die Rolle von Anlage und Umwelt. *Internist* (1994) 35, 700-709
- 60 Ryk C, Kumar R, Thirumaran RK, Hou SM: Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1, APEX1, XRCC3 and NBS1, and the risk for lung cancer in never- and ever-smokers. *Lung Cancer* (2006) 54, 285-292
- 61 Sak SC, Barrett JH, Paul AB, Bishop DT, Kiltie AE: DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and bladder cancer risk. *BioMed Central Genetics* (2007) 8:13.doi:10.118/1471-2156-8-13
- 62 Sanyal S, Festa F, Sakano S, Zhang Z, Steineck G, Norming U, Wijkström H, Larsson P, Kumar R, Hemminki K: Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis* (2004) 25, 729-734
- 63 Schneider J, Woitowitz H-J: Zeitdeterminanten asbestverursachter Tumoren der Lunge, des Rippenfells und des Bauchfells im berufsspezifischen Vergleich. 36. Jahrestagung der Dtsch. Ges. Arbeitsmedizin, Rindt-Druck, Fulda (1996): 423-429
- 64 Schneider J, Classen V, Bernges U, Philipp M: XRCC1 polymorphism and lung cancer risk in relation to tobacco smoking. *Int. J. Mol. Med.* (2005) 16, 709-716

- 65 Schneider J, Classen V, Philipp M, Helmig S: Rapid analysis of XRCC1 polymorphisms using real-time polymerase chain reaction. *Molecular Cell Probes* (2006) 20, 259-262
- 66 Seedhouse C, Bainton R, Lewis M, Harding A, Russell n, Das-Gupta E: The genotype distribution of the XRCC1 gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related AML. *Blood First Edition Paper* (2002) 100, 3761-3766
- 67 Schmähl D: Zur Ätiologie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* (1991) 45, 134-136
- 68 Schuermann M: Zytogenetische und molekularbiologische Grundlagen in der Entwicklung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Onkologie* (1995), 1, 424-428
- 69 Shen H, Xu Y, Qian Y, et al.: Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a chinese population. *Int J Cancer* (2000) 88, 601-606
- 70 Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H: No conservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* (1998) 58, 604-608
- 71 Shen M, Hung RJ, Brennan P, Malaveille C, Donato F, Placidi D, Carta A, Hautefeuille A, Boffetta P, Porru S: Polymorphisms of the DNA Repair Genes XRCC1, XRCC3, XPD, Interaction with Environmental Exposures, and Bladder Cancer Risk in a Case-Control Study in Northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2003) 12, 1234-1240
- 72 Shields PG, Harries CC: Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer. *J.Am.Med.Assoc.* (1991) 266, 681-687
- 73 Shu XO, Cai Q, Gao YT, Wen W, Jin F, Wei Z: A Population-Based Case-Control Study of the Arg399Gln Polymorphism in DNA Repair Gene XRCC1 and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (2003) 12, 1462-1467

- 74 Smith TR, Levine EA, Perrier ND, Miller MS, Freimanis RI, Lohmann K, Case LD, Xu J, Mohrenweiser HW, Hu JJ: DNA-Repair Genetic Polymorphisms and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (2003) 12, 1200-1204
- 75 Spitz MR, Wei Q, Dong Q, Amos CI, Wu X: Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2003) 12, 689-698
- 76 Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik, 2006
- 77 Stern MC, Umbach DM, van Gils CH, Lunn RM, Taylor JA: DNA Repair Gene XRCC1 Polymorphisms, Smojking, and Bladder Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (2001) 10, 125-131
- 78 Sturgis EM Castillo EJ, Li L, Zheng R, Eicher SA, Clayman GL, Strom SS, Spitz MR, Wei Q: Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis* (1999) 20, 2125-2129
- 79 Thompson LH, West MG: *XRCC1* keeps DNA from getting stranded. *Mut Res* (2000) 459, 1-18
- 80 van Gils CH, Bostick RM, Stern M, Taylor JA: Differences in Base Excision Repair Capacity May Modulate the Effect of Dietary Antioxidant Intake on Prostate Cancer Risk: An Example of Polymorphisms in the XRCC1 Gene. *Cancer Epidemiolog, Biomarkers & Prevention* (2002) 11, 1279-1284
- 81 Varzim G, Monteiro E, Silvia RA, Fernandes J, Lopes C: CYP1A1 and XRCC1 gene polymorphisms in SCC of the larynx . *Eur J Cancer Prev* (2003) 12, 495-499
- 82 Winsey SL, Haldar NA, Marsh HP, Bunce M, Marshall SE, Harris AL, Wojnarowska F, Welsh KI: A Variant within the DNA Repair Gene XRCC3 Is Associated with the Development of Melanoma Skin Cancer. *Cancer Research* (2000) 60, 5612-5616

- 83 Woitowitz HJ: Lungenerkrankungen durch Noxen der Arbeitsumwelt. In: Medizinische Welt (1989) 40, 1383-1387
- 84 Woitowitz HJ: Lungenkrebs und Arbeitsumwelt. Münch. Med. Wschr. (1987) 129, 559-561
- 85 Wong RH, Du CL, Wang JD, Chan CC, Luo JCJ, Cheng TJ: *XRCC1* and CYP2E1 Polymorphisms as Susceptibility Factors of Plasma Mutant p53 Protein and Anti-p53 Antibody Expression in Vinyl Chloride Monomer-exposed Polyvinyl Chloride Workers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (2002) 11, 475-482
- 86 Xing D, Qi J, Miao X, Lu W, Tan W, Lin D: Polymorphisms of DNA repair genes *XRCC1* and *XPB* and their associations with risk of esophageal squamous carcinoma in a Chinese population. *Int J Cancer* (2002) 100, 600-605
- 87 Yin J, Vogel U, Ma Y, Qi R, Sun Z, Wang H: The DNA repair gene *XRCC1* and genetic susceptibility of lung cancer in a northeastern Chinese population. *Lung Cancer* (2007) 56, 153-160
- 88 Yu MW, Yang SY, Pan IJ, Lin CL, Liu CJ, Liaw YF, Lin SM, Chen PJ, Lee SD, Chen CJ: Polymorphisms in *XRCC1* and Glutathione S-Transferase Genes and Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* (2003) 95, 1485-1488
- 89 Zdzienicka M. Z.: Mammalian mutants defective in the response to ionizing radiation induced DNA damage. *Mutation Res* (1995) 336, 203-213
- 90 Zhang X, Miao X, Liang G, Hao B, Wang Y, Tan W, Li Y, Guo Y, He F, Wei Q, Lin D: Polymorphisms in DNA Base Excision Repair Genes *ADPRT* and *XRCC1* and Risk of Lung Cancer. *Cancer Res* (2005) 65, 722-726
- 91 Zhou W, Liu G, Miller DP, Thurston SW, Xu LL, Wain JC, Lynch TJ, Su L, Chistiani DC: Polymorphisms in the DNA repair genes *XRCC1* and *ERCC2*, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2003) 12, 359-365

- 92 Zhu Y, Spitz MR, Amos CI, Lin J, Schabath MB, Wu X: An evolutionary Perspective on Single-Nucleotide Polymorphism Screening in Molecular Cancer Epidemiology. *Cancer Research* (2004) 64, 2251-2257
- 93 Zienolddiny S, Campa D, Lind H, Ryberg D, Skaug V, Stangeland L, Phillips DH, Canzian F, Haugen A: Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* (2006) 27, 560-567

Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Arnstadt, den 20.01.2008

Vera N. Claßen

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	<u>Vera</u> Nicole Claßen
Geburtsdatum	28.12.1979 in Krefeld
Anschrift	Riedmauer 12 99310 Arnstadt
Telefon	(03628) 661727
e-mail	vera.n.classen@gmx.de

Ausbildung

1986 - 1990	Städtische Katholische Grundschule Krefeld
1990 - 1999	Maria-Sibylla-Merian-Gymnasium Krefeld 11.06.1999 Allgemeine Hochschulreife, Note: 2,1
10/1999 - 07/2000	2 Semester im Studiengang der Agrarwissenschaften an der Universität Bonn
08/2000 - 09/2000	Pflegedienstpraktikum im Klinikum Krefeld
04/2001 - 05/2007	Studium der Humanmedizin an der Universität Gießen 01.04.2003 Ärztliche Vorprüfung, Note: gut (2,33) 02/2006 – 01/2007 Praktisches Jahr im Klinikum Bad Hersfeld (Fachbereiche Chirurgie, Innere Medizin, Orthopädie) 31.05.2007 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: sehr gut (1,5)

Arbeitsverhältnis

Seit 01.10.2007	Assistenzärztin in den Ilm-Kreis-Kliniken Arnstadt-Ilmenau gGmbH, Standort Arnstadt, Allgemein-Chirurgie
-----------------	---

Arnstadt, den 20.01.2008

Vera N. Claßen

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. J. Schneider danke ich für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die stetige Unterstützung, die bei der Bearbeitung der Thematik von großer Bedeutung war.

Frau Monika Philipp und Frau Dr. Simone Helmig danke ich für Rat und Tat bei der Lösung der im praktischen Teil der Arbeit aufgetretenen Probleme.

Meinen Eltern möchte ich für den finanziellen Beistand und die jederzeit bereitwillig gewährte Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit und meines gesamten Studiums danken.

Dres. Sigrid, Andreas und Frank Hofmann danke ich für den immer währenden Zuspruch und die moralische Unterstützung.